Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Aksikabtagenciloleucel (Yescarta)

Til behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling.

ID2021_114

10.10.2025

Forord

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

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

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). 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 Yescarta (aksikabtagenciloleucel, axi-cel). 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 axi-cel 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 Gilead. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse 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	ID2021_114: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling.
Legemiddelfirma	Gilead Sciences Norway AS
Preparat	Yescarta
Virkestoff	Aksikabtagenciloleucel
ATC-kode	L01XL03
Aktuell indikasjon	Til behandling av voksne pasienter med r/r follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling.
Virkningsmekanisme	Axi-cel er en type immunterapi som bruker pasientens egne T-celler, som er genetisk modifisert for å gjenkjenne og binde seg til celler som uttrykker proteinet CD19 på overflaten. CD19 finnes på kreftceller og normale B-celler, og når de genmodifiserte T-cellene binder seg til disse målcellene, aktiveres T-cellene. Denne aktiveringen utløser en immunrespons som resulterer i celledød av målcellene (både kreftceller og normale B-celler), og bidrar dermed til å bekjempe kreften.
Dosering	Lymfodepleterende kjemoterapi: Intravenøs infusjon av fludarabin 30 mg/m²/dag og syklofosfamid 500 mg/m²/dag i 3 dager. Axi-cel: Intravenøs infusjon av 2×10^6 CAR-positive celler/kg kroppsvekt.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Refraktær eller residiverende follikulært lymfom (r/r FL) i fjerde behandlingslinje	
Om sykdommen	Refraktær eller residiverende follikulært lymfom (r/r FL) er en type langsomt voksende lymfekreft som utgår fra B-cellene, en del av immunsystemet. Tilstanden oppstår når sykdommen enten ikke responderer på behandling (refraktær) eller kommer tilbake etter tidligere behandling (residiverende), til tross for minst tre behandlingslinjer. Pasientene har begrensede behandlingsalternativer, og prognosen for denne gruppen er ofte dårlig, med kortvarige responser og redusert overlevelse.
Pasientgrunnlag i Norge	De medisinske fagekspertene rekruttert til saken estimerer at om lag 10 pasienter vil være aktuelle for behandling med axi-cel årlig innenfor gjeldende indikasjon. Det vil i hovedsak være to hovedgrupper av pasienter: - Pasienter med POD24 (og som vil tolerere CAR-T-behandling) - Pasienter diagnostisert i ung alder (pasienter som får standardbehandling over mange år, og etter hvert får behov for behandlingsalternativer som benytter andre prinsipper enn dagens standardbehandling)
Behandling i norsk klinisk praksis	Standardbehandling for refraktær eller residiverende follikulært lymfom (r/r FL) i Norge etter tre tidligere behandlingslinjer er svært pasienttilpasset og avhenger av tidligere behandling og respons på denne. Vanlige alternativer inkluderer kjemoimmunterapi (kombinasjoner av et CD20 antistoff og kjemoterapi) og lenalidomid alene eller i kombinasjon med et CD20 antistoff. Behandlingen fokuserer på å kontrollere sykdommen, lindre symptomer og forlenge overlevelse.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med r/r follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling
Intervensjon	Aksikabtageneciloleucel
Komparator	Ulike legemiddelkombinasjoner (hentet fra observasjonsstudie)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	Indirekte sammenligning mellom ZUMA-5, en enarmet fase 2 studie (axi-cel) og SCHOLAR-5, en retrospektiv observasjonell studie (komparator).
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 40 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Gilead og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra DMPs hovedanalyse, 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.

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

	Axi-cel	**SoC**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	4 677 579	1 101 979	3 575 600
Totale QALYs Totale leveår	8,07 10,35	4,54 6,02	3,53 4,33
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**1 012 463** **826 023**		

DMPs hovedanalyse er basert på et vektet gjennomsnitt av to analyser som bruker ulike funksjoner for framskrivning av totaloverlevelse i SoC-armen. Nyttegevinsten i de to analysene enkeltvis er 2,76 og 4,31 QALYs. DMP har inkludert flere scenarioanalyser for å belyse ulike plausible antagelser for langtidsoverlevelse i behandlingsarmene, hvor QALY-gevinsten varierer fra 2,53 til 3,31 QALY. I ett av scenarioene er det lagt til grunn en mer pessimistisk framskrivning av OS i axi-cel-armen sammen med DMPs vektede fremskrivningen av OS i SoC armen. I dette scenarioet er nyttegevinsten redusert til 2,53 QALYs og IKER øker med om lag 380 000 NOK sammenlignet med DMPs hovedanalyse. Dette scenarioet er ikke fullt ut klinisk plausibelt, men er ment som en illustrasjon av bredden i usikkerheten, samtidig som det må ses i lys av DMPs vurdering om at helsegevinsten av axi-cel sannsynligvis er lavere enn det som er lagt til grunn i hovedanalysen.

DMP vurderer at reell IKER sannsynligvis er høyere enn det som fremgår av hovedanalysen på grunn av følgende faktorer:

- Den relative effekten basert på en uankret indirekte sammenligning ser ut til å overestimere effekten av axi-cel sammenlignet med standardbehandling.
- Re-behandling med axi-cel er mindre vanlig i klinisk praksis enn det som er dokumentert i ZUMA-5 og påfølgende behandling for pasienter i ZUMA-5 har sannsynligvis bedre effekt enn den behandlingen som kan bli tilgjengelig for norske pasienter ved progresjon etter CAR-T.

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av axi-cel ble undersøkt i den åpne, enarmede fase 2-studien ZUMA-5. I mangel av en kontrollarm ble en syntetisk kontrollarm basert på den retrospektive studien SCHOLAR-5 konstruert for å representere standardbehandling. Pasientene hadde r/r FL og minst tre tidligere behandlingslinjer. Effekten av axi-cel ble sammenlignet med SCHOLAR-5 ved bruk av propensity score-metodikk, men DMP påpeker at ZUMA-5-populasjonen var vesentlig mer selektert, og skjevheten kan ikke elimineres gjennom vekting.

Axi-cel representerer et betydelig fremskritt sammenlignet med dagens standardbehandling. I ZUMA-5 var det primære utfallsmålet responsrate (ORR), som var 93,3 %, med en komplett respons (CR) på 77,3 % sammenlignet med hhv. 41,6 % og 21,8 % i den justerte populasjonen fra SCHOLAR-5. Etter median 63,6 måneders oppfølging var median totaloverlevelse (OS) i ZUMA-5 ikke nådd, mens den var 32,2 måneder i den justerte SCHOLAR-5-populasjonen (HR 0,39 [95 % KI: 0,23–0,69]). OS-raten ved 60 måneder var 64,5 % i ZUMA-5, sammenlignet med 43,8 % i den justerte SCHOLAR-5-populasjonen. Videre var median progresjonsfri overlevelse (PFS) 48,6 måneder for axi-cel, sammenlignet med kun 4,8 måneder for standardbehandling i den justerte SCHOLAR-5-populasjonen. Median tid til neste behandling (TTNT) var også vesentlig lengre med axi-cel (57,3 måneder mot 16,4 måneder).

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med axi-cel i gjennomsnitt får 3,5 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med dagens standardbehandling. DMP vurderer imidlertid at den uankrede indirekte sammenligningen som ligger til grunn for analysen sannsynligvis overestimerer effekten av axi-cel, noe som skaper usikkerhet rundt den faktiske QALY-gevinsten. Behandling med axi-cel gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og dermed har en lengre total overlevelse sammenlignet med standard behandling. Det er i den forlengede tiden i progresjonsfritt sykdomsstadie hvor helsegevinsten skjer.

Behandling med axi-cel er forbundet med høy akutt toksisitet sammenlignet med dagens standardbehandling, og bivirkninger som cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og nevrologiske hendelser (NEs) kan være alvorlige og i noen tilfeller livstruende. Økt klinisk erfaring og forbedrede rutiner har imidlertid redusert andelen alvorlige tilfeller de siste årene. Axi-cel skiller seg fra standardbehandling ved at det er en engangsbehandling med hovedsakelig akutte bivirkninger, mens standardbehandling oftest gis over en lenger periode (frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet). Dette kan redusere den samlede bivirkningsbyrden over tid.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for engangsbehandlingen axi-cel er om lag 3,4 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Axi-cel behandlingen inkluderer også forbehandling, men den totale legemiddelkostnaden forblir på om lag 3,4 millioner NOK, ettersom legemiddelkostnaden for forbehandlingen er marginal sammenlignet med axi-cel. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med uønskede hendelser, administrasjon, MRU (Medisinsk ressursbruk), transport, pasienttid, livets sluttfase, og påfølgende behandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med axi-cel er cirka 4,7 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er cirka 3,5 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med dagens standardbehandling (SoC).

DMP har estimert at merkostnad for axi-cel sammenliknet med SoC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:
1 012 463 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
826 023 NOK per vunnet leveår

DMP vurderer at Gileads modellering av behandlingskostnadene i komparatorarmen overvurderer kostnadene for legemiddelbehandling i progresjonsfritt stadium. DMP har derfor endret utregningsmetoden for behandlingskostnadene i komparatorarmen, og har i tillegg oppdatert enkelte priser og enhetskostnader til korrekt nivå. Diskonteringsrater for kostnader og nytteverdier er justert for å unngå dobbelttelling, og kostnader for sykehusinnleggelsesdøgn er oppdatert til riktig enhetskostnad. DMP vurderer videre at Gileads antagelse om at kostnadene knyttet til den initiale sykehusinnleggelsen dekker kostnader for alle bivirkninger unntatt hypogammaglobulinemi fører til en underestimering av kostnadene. DMP inkluderer derfor kostnader knyttet til grad ≥ 3 bivirkninger av axi-cel basert på pasientandelene fra ZUMA-5. Selv om dette kan overestimere sykehuskostnader, vil en utelatelse av disse kostnadene hverken inkludere legemiddelkostnader knyttet til de ulike bivirkningene eller intensivkostnader knyttet til ICANS og CRS. I tillegg vil det i klinisk praksis også være legemiddelkostnader knyttet til CRS av lavere grad som ikke inkluderes i DMPs hovedanalyse.

DMPs vurdering av alvorlighet:
Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at r/r FL for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY. Estimatet er basert på en gjennomsnittsalder på 60 år for den aktuelle pasientgruppen, som er lavere enn gjennomsnittsalderen ved diagnose for FL-pasienter i Norge (67,2 år). Medisinske fageksperter rekruttert til saken har imidlertid påpekt at pasienter aktuelle for behandling med CAR-T sannsynligvis vil ha en lavere gjennomsnittsalder enn totalpopulasjonen, da de eldste og sykeste pasientene ofte ikke er aktuelle for denne typen behandling, og mener en gjennomsnittsalder på 60 år synes rimelig.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:
DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk axi-cel ved behandling av r/r FL, etter tre eller flere linjer med systemisk behandling, vil være om lag 34 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at 10 pasienter vil behandles med axi-cel, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Det er forventet at budsjettvirkningen vil være relativt stabil i de neste fem årene.

DMPs vurdering av usikkerhet:
Den helseøkonomiske analysen av axi-cel for behandling av r/r FL er preget av betydelig usikkerhet på flere nivåer, inkludert:

Relativ effekt: Fraværet av en kontrollgruppe i ZUMA-5 gjør det svært utfordrende å vurdere axi-cels effekt sammenlignet med dagens standardbehandling. Forskjeller i pasientenes helsetilstand, manglende justering for viktige prognostiske faktorer, samt forskjeller i responsvurdering bidrar til gjenværende konfundering. Selv om pasientnivå-vekting har redusert noe av skjevheten, har den ikke eliminert den, og pasientene i ZUMA-5 var generelt friskere enn i SCHOLAR-5, noe som gir skjevheter i favør av axi-cel. Videre er resultatene basert på en syntetisk populasjon som ikke nødvendigvis reflekterer klinisk praksis, og oppfølgingstiden for SCHOLAR-5 er kort, noe som gir usikkerhet om langtidseffekten av dagens standardbehandling. Det er også usikkerhet knyttet til langtidseffekten av axi-cel; median OS er ikke nådd, og sykdomsforløpet ved FL er ofte langvarig og preget av tilbakefall over tid. Dette gjør det utfordrende å kvantifisere axi-cels relative effekt sammenlignet med dagens standardbehandling på en robust måte. Usikkerheten forsterkes ytterligere av behovet for

framskrivning av data fra både intervensjonsstudien og komparatorstudien, noe som introduserer økt kompleksitet og bidrar til den samlede usikkerheten.

Det er også usikkerhet knyttet til overførbarheten av resultatene fra ZUMA-5 til norsk klinisk praksis. Re-behandling med axi-cel er mindre vanlig i klinisk praksis enn det som er dokumentert i ZUMA-5, og påfølgende behandling ved progresjon etter CAR-T antas å ha bedre effekt i ZUMA-5 enn det som kan bli tilgjengelig for norske pasienter. Videre var populasjonen i ZUMA-5 svært selektert på organfunksjon, og DMP vurderer at pasientene i ZUMA-5 derfor sannsynligvis var noe friskere enn det som kan forventes for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis..

Livskvalitet og nyttevekter: Livskvalitetsdata og nyttevekter som er brukt i modellen er ikke hentet fra pivotalstudien eller komparatorstudien, men fra eksterne kilder som DMP ikke kan verifisere, noe som betyr at DMP ikke kan vurdere datakvaliteten. Videre er nytteverdiene hentet fra en eldre studie, og forskjellen i nyttevekt mellom PFS og PD er betydelig større enn det som rapporteres i alternative studier. I tillegg er disse dataene basert på pasienter fra tidligere behandlingslinjer, noe som sannsynligvis påvirker resultatene. For hovedanalysen har DMP imidlertid benyttet nyttevekter fra en randomisert klinisk studie (AUGMENT) som gir mer pålitelige data enn kilden i Gileads grunnanalyse. Det bemerkes likevel at disse nyttevektene ikke fullt ut representerer målpopulasjonen. Den totale QALY-gevinsten påvirkes av nyttevektene som benyttes for progresjonsfri tilstand, og kostnadseffektiviteten er følgelig avhengig av hvilke nyttevekter som legges til grunn. Usikkerhet knyttet til de tilgjengelige nyttevektene vurderes å ha en moderat innvirkning på resultatene.

Ressursbruk og kostnader knyttet til komparatoren: Dokumentasjonen for ressursbruk og kostnader relatert til komparatorbehandlingene er mangelfull. Det er ingen detaljerte data om dosering, relativ doseintensitet (RDI), behandlingsvarighet eller sikkerhetsprofil, noe som svekker modellens troverdighet og overførbarhet til norsk klinisk praksis.

Samlet sett fremstår axi-cel som en vesentlig mer effektiv behandling enn dagens standardbehandling for r/r FL, men omfattende usikkerhet i den helseøkonomiske analysen gjør det utfordrende å tallfeste kostnadseffektiviteten på en troverdig måte. DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen, og at denne usikkerheten i all hovedsak trekker i favør av axi-cel. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Innholdsfortegnelse

Forord ... **1**

Sammendrag ... **3**

Metode ... 3

Sykdom ... 4

Helseøkonomisk analyse ... 4

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ... 6

Innholdsfortegnelse ... **9**

Liste over tabeller ... **11**

Liste over figurer ... **13**

Logg ... **14**

Forkortelser ... **16**

1. Bakgrunn ... **17**

1.1 Oversikt over oppdraget ... 17

1.1.1 Intervensjon ... 17

1.1.2 Oppdragsramme ... 18

1.2 Refraktær eller residiverende follikulært lymfom (r/r FL) etter tre eller flere linjer med systemisk behandling ... 18

1.3 Behandling av r/r FL i norsk klinisk praksis ... 20

1.4 Forventet plassering av axi-cel i behandlingsalgoritmen ... 20

2. Klinisk evidensgrunnlag ... **21**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier ... 21

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier ... 21

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt ... 23

3. Analysemetode og PICO ... **29**

3.1 Problemstilling ... 29

3.2 Helseøkonomisk modell ... 29

3.3 Pasientpopulasjon ... 31

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon ... 31

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell ... 32

3.3.3 Norsk klinisk praksis ... 32

3.3.4 DMPs vurdering ... 33

3.4 Intervensjon ... 34

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 34

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen ... 35

3.4.3 DMPs vurdering ... 35

3.5 Komparator ... 37

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 37

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen ... 37
3.5.3 DMPs vurdering ... 38
3.6 Kliniske utfallsmål ... 39
3.6.1 Relativ effekt ... 39
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ... 55
3.6.3 Livskvalitet ... 57
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 ... 66
3.7.3 Administrasjonskostnader ... 68
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser ... 69
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ... 70
3.7.6 Øvrige kostnader ... 71
4. Analyseresultater ... 73
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 73
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 73
4.1.2 DMPs hovedanalyse ... 73
4.1.3 Analyser av usikkerhet ... 77
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 78
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 79
5. Budsjettberegninger ... 80
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med axi-cel til pasienter med refraktær eller residiverende follikulært lymfom (r/r FL) i fjerde behandlingslinje i Norge ... 80
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 80
5.3 Budsjettkonsekvenser ... 81
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 81
Referanser ... 83
Appendiks 1: Evidenssyntese ... 85
Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning ... 89
Totaloverlevelse (OS) ... 89
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ... 96
Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet ... 100
Appendiks 4: Kostnader ... 101
Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger ... 103
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... 107
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent ... 108

Liste over tabeller

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 5
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 17
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen 18
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen 21
Tabell 5 Inklusjons- og eksklusjonskriteriene fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5 24
Tabell 6: Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 30
Tabell 7: Pasientkarakteristika fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5 - justert populasjon (Kilde: Gilead) 31
Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen innsendt av Gilead. 32
Tabell 9. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Gilead og (13)) 34
Tabell 10: Behandlingsalternativer som utgjør komparator i analysen (SCHOLAR-5), dosering, behandlingsvarighet og antatt andel av pasientene per behandlingsregime (Kilde: Gilead). 37
Tabell 11: Resultater for OS fra ZUMA-5 (datakutt 31.03.2024) og den justerte SCHOLAR5-populasjonen (Kilde: Gilead) 40
Tabell 12: Framskrivning av totaloverlevelse for axi-cel-armen i Gilead sin grunnanalyse (Kilde: Gilead) 41
Tabell 13: Framskrivning av totaloverlevelse for SoC-armen i Gilead sin grunnanalyse (Kilde: Gilead) 41
Tabell 14 Sammenligning av OS-ekstrapolering i SoC-armen med data fra litteraturen 47
Tabell 15: Resultater for PFS fra ZUMA-5 (datakutt 31.03.2024) og den justerte SCHOLAR-5-populasjonen (Kilde: Gilead) 49
Tabell 16: Framskrivning av progresjonsfri overlevelse av Axi-cel-armen i Gilead sin grunnanalyse (Kilde: Gilead). 51
Tabell 17: Framskrivning av progresjonsfri overlevelse av SoC-armen i Gilead sin grunnanalyse (Kilde: Gilead) 51
Tabell 18: Resultater for respons, DOR og TTNT fra ZUMA-5 (datakutt 31.03.2024) og den justerte SCHOLAR-5-populasjonen (Kilde: Gilead) 53
Tabell 19: Uønskede medisinske hendelser av grad ≥3. 56
Tabell 20: Nyttevekter med pasienter fordelt på fem mulige helsetilstander, sendt inn av Gilead etter forespørsel fra DMP om mer informasjon om innhenting av nyttevekter brukt i grunnanalyse. (Kilde:(21) og Gilead) 58
Tabell 21: Gjennomsnittlig behandlingslinje for aggregert helsestadier basert på Tabell 22. (Kilde: Gilead) 58
Tabell 22: Behandlingslinjer for de ulike helsestadiene (Kilde: Gilead) 59
Tabell 23: Estimerte nyttevekter for progresjonsfri og progrediert sykdom (Kilde: Gilead) 59
Tabell 24: Nyttevekter, behandlingslinje, type sykdom, antall pasienter og studiedesign for de identifiserte eksterne kildene som vurderes som relevante for bruk som alternative kilder til nyttevekter 61
Tabell 25. Legemiddelkostnader for intervensjon, komparator og påfølgende behandling i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: Gilead) Tabellen er korrigert av DMP. 63
Tabell 26: Fordelingen av legemidler i behandlingsarm (Kilde: Gilead) 63
Tabell 27: Kostnad for axi-cel per pasient (engangskostnad) (Kilde: Gilead). Tabellen er korrigert av DMP. 64
Tabell 28: Kostnader som inngår i leukafarese, forbehandling og sykehusinnleggelse for axi-cel-armen. (Kilde: Gilead). Tabellen er korrigert av DMP. 65
Tabell 29: Kostnader for behandling av progrediert sykdom 67
Tabell 30: Kostnad for påfølgende behandling i axi-cel-armen per pasient i DMP sin hovedanalyse 68

Tabell 31: Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i DMP sin hovedanalyse. ... 69
Tabell 32: Enhetskostnader for ressursbruk ... 70
Tabell 33: Årlig frekvens av medisinsk ressursbruk ... 70
Tabell 34: Kostnader knyttet til MRU i axi-cel armen (Kilde: Gilead) ... 71
Tabell 35: Kostnader knyttet til livets sluttfase, transport og pasienttid i axi-cel armen (Kilde: Gilead). Tabellen er korrigert av DMP. ... 71
Tabell 36. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 73
Tabell 37. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Gilead sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 74
Tabell 38: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse med normal-1-knute splinemodell. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 76
Tabell 39: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse med lognormal. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 76
Tabell 40: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 76
Tabell 41: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. ... 77
Tabell 42. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) ... 78
Tabell 43. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. ... 80
Tabell 44. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for axi-cel og SoC. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert. ... 81
Tabell 45. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av axi-cel til behandling av r/r FL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Inkluderer legemiddelkostnader for behandlingene, ekskludert kostnader for legemidler knyttet til påfølgende behandling. ... 81
Tabell 46: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av axi-cel til behandling av r/r FL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Inkluderer kun legemiddelkostnader knyttet til påfølgende behandling. ... 82
Tabell 47: Kriterier for adekvat organfunksjon ... 85
Tabell 48: Baseline pasientkarakteristika før og etter PS-vekting ... 85
Tabell 49. Dokumentasjon levert av Gilead for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer ... 89
Tabell 50: Axi-cel OS: Resultater fra goodness-of-fit statistikk for standard parametriske modeller (uavhengige tilpasninger) ... 90
Tabell 51: Axi-cel OS: Goodness-of-fit statistiske resultater for mixed-cure modeller ... 91
Tabell 52: Axi-cel OS: Goodness-of-fit statististiske resultater for splinemodeller ... 92
Tabell 53: SoC OS: Goodness-of-fit statistiske resultater for standard parametriske modeller (uavhengig tilpasning) ... 93
Tabell 54: Goodness-of-fit statistiske resultater for mixted-cure modeller ... 95
Tabell 55: SoC OS: Goodness-of-fit statistiske resultater for Splinemodeller ... 96
Tabell 56: Axi-cel PFS: Goodness-of-fit statistiske resultater for standard parametriske modeler (uavhengig tilpasning) ... 97
Tabell 57: SoC PFS: Goodness-of-fit statistiske resultater for Standard parametriske modeller (uavhengig tilpasning) ... 98
Tabell 58. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet ... 100
Tabell 59. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell ... 100
Tabell 60: Fordeling av legemidler i SoC-armen brukt i grunnanalysen (Kilde: Gilead) ... 101

Liste over figurer

Figur 1: Modell over de ulike sykdomsstadiene i modellen. (Kilde: Gilead) 29
[redacted] 40
Figur 3: Gileads valg av framskrivning av OS for SoC-armen og axi-cel armen: lognormal for Soc-armen og 2-knuters hasard-splinemodell for axi-cel armen 43
Figur 4: Ulike tilpasninger av framskrivning for totaloverlevelse for axi-cel-armen. (Kilde: Gilead) 45
Figur 5: Ulike tilpasninger av framskrivning for totaloverlevelse for SoC-armen. (Kilde: Gilead) 46
[redacted] 48
Figur 7: KM-data for PFS fra ZUMA-5, datakutt 31.03.2024, og justerte resultater fra SCHOLAR-5 (n=50) (Kilde: Gilead) 50
Figur 8: Firmas valg av framskrivning av PFS for SoC-armen og axi-cel armen: eksponentiell for SoC-armen og generalisert gamma for axi-cel armen. 52
Figur 9: KM-data for TTNT fra ZUMA-5, datakutt 31.03.2024 og den justerte SCHOLAR-5-populasjonen (n = 74) (Kilde: Gilead) 54
Figur 10: Histogram av «propensity score»-verdiene for pasienter i ZUMA-5 og SCHOLAR-5 88
Figur 11: log-log cumulative hazards plot OS (axi-cel vs SoC) 89
Figur 12: OS Schoenfeld residuals plot & test 90
Figur 13: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i intervensjonsarmen for OS 90
Figur 14: Axi-cel OS: Hazard plots for OS 91
Figur 15: Axi-cel OS: Mixture-cure models 91
Figur 16: Axi-cel OS: Hazard plots mixture-cure models 92
Figur 17: Axi-cel OS: Splinemodeller 92
Figur 18: Parametrisk og glattet hasarder for OS KM for splinemodellene 93
Figur 19: SoC OS: standard parametriske modeller (SCHOLAR-5) 94
Figur 20: Parametriske og glattede hasarder for OS KM for de uavhengige modellene for SCHOLAR-5 94
Figur 21: SoC OS: Mixted-cure modeler 95
Figur 22: SoC OS: Spline-modeller 95
Figur 23: Log-log kumulativ hasardplot PFS (axi-cel vs SoC) 96
Figur 24: PFS Schoenfels redisual-plot og test 96
Figur 25: Sammenligning av ekstrapolerte parametriske PFS kurver for axi-cel 97
Figur 26: Parametriske og glattede hasarder for PFS KM for den uavhengige modellen for axi-cel 97
Figur 27: Sammenligning av ekstrapolerte parametriske PFS kurver for SCHOLAR-5 98
Figur 28: Parametriske og glattede hazarder for PFS KM for den individuelle modellen for SCHOLAR-5 99

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	21-06-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-10-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	17-03-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	23-04-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	31-03-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	12-05-2025
Rapport ferdigstilt	10-10-2025
Total tid hos DMP[1]	207 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	34 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**173 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	37 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	14 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**
Turid Løkeland	Helse-Vest
Martin Maisenhølder	Helse-Nord
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Liva Eline Husebø	Utredningsleder	Rådgiver
Ida Jonson	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Information Criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CR	Komplett respons
CRS	Cytokinfrigjøringssyndrom
DLBCL	Diffust storcellet B-cellelymfom
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DRG	Diagnose Relatert Gruppe
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FL	Follikulært lymfom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
HF	Helseforetak
HSUV	Health State Utility Value
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
iNHL	Indolent non-Hodgkin lymfom
IV	Intravenøs
LDH	Laktatdehydrogenase
LoT	Behandlingslinje
MRU	Medisinsk ressursbruk (Monitoring resource utilisation)
MVA	Merverdiavgift
NE	Ikke estimert (Not Estimated)
NHL	Non-Hodgkin lymfom
OS	Totaloverlevelse (Overall Survival)
PD	Progrediert sykdom (Progressed Disease)
PFS	Progresjonsfri overlevelse (Progression-Free Survival)
PS	Propensity score
QALY	Kvalitetsjustert leveår (Quality-Adjusted Life Year)
RDI	Relativ doseintensitet
RHF	Regionale helseforetak
r/r FL	Residivert eller refraktært follikulært lymfom
SCT	Stamcelletransplantasjon
SD	Standardavvik
SMR	Standardized Mortality Ratio
SPC	Summary of Product Characteristics
TTNT	Tid til neste behandling (Time to Next Treatment)

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 axi-cel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt 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 Gilead.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Aksikabtagenciloleucel (Yescarta)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Axi-cel er indisert til behandling av voksne pasienter med r/r follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for axi-cel	ID2022_020: Behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi. Innført av systemet for Nye metoder ID2019_143: Behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Innført av systemet for Nye metoder
Virkningsmekanisme	Axi-cel er en type immunterapi som bruker pasientens egne T-celler, som er genetisk modifisert for å gjenkjenne og binde seg til celler som uttrykker proteinet CD19 på overflaten. CD19 finnes på kreftceller og normale B-celler, og når de genmodifiserte T-cellene binder seg til disse målcellene, aktiveres T-cellene. Denne aktiveringen utløser nedstrøms signalkaskader som fører til T-celleproliferasjon, ervervelse av effektorfunksjoner og frigjøring av inflammatoriske cytokiner og kjemokiner. Denne immunresponsen resulterer i celledød (apoptose og nekrose) av målcellene (både kreftceller og normale B-celler), og bidrar dermed til å bekjempe kreften.
Dosering ved relevant indikasjon	Lymfodepleterende kjemoterapi: Intravenøs infusjon av fludarabin 30 mg/m²/dag og syklofosfamid 500 mg/m²/dag i 3 dager. Axi-cel: Intravenøs infusjon av 2×10^6 CAR-positive celler/kg kroppsvekt.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 21.06.2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2021_114: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Axi-cel - intravenøs infusjon av 2 × 10^6 CAR-positive celler/kg kroppsvekt	3.4
Komparator	Ulike legemiddelkombinasjoner (hentet fra observasjonsstudie)	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6 og 3.7

Innsendt dokumentasjon baserer seg på den enarmede fase-2-studien ZUMA-5 og en uankret indirekte sammenligning mot den retrospektive observasjonelle studien SCHOLAR-5.

1.2 Refraktær eller residiverende follikulært lymfom (r/r FL) etter tre eller flere linjer med systemisk behandling

Follikulært lymfom (FL) er en langsomt voksende form for non-Hodgkin lymfekreft (NHL) som oppstår i B-cellene, en type hvite blodceller i immunsystemet. Sykdommen er ofte kronisk og kan komme tilbake flere ganger etter behandling. Når sykdommen enten ikke lar seg kontrollere med standardbehandling (refraktær) eller vender tilbake etter en behandlingsperiode (residiverende), betegnes den som refraktær eller residiverende follikulært lymfom.

Follikulære lymfomer (FL) regnes som lite aggressive og utgjør rundt 60 % av de indolente lymfomene og 25 % av alle non-Hodgkin lymfomer (1). Gjennomsnittsalder ved diagnose er cirka 67 år, og mange pasienter er symptomfrie på diagnosetidspunktet. Prognosen er generelt god, med en median levetid som nærmer seg 20 år (2).

Selv om fem års overlevelse for FL ligger godt over 80 %, innebærer dette sjelden kurasjon (3). FL har et kronisk forløp med vedvarende risiko for residiv, i motsetning til aggressive lymfomer, hvor komplett respons ofte gir langvarig sykdomsfrihet. Overlevelseskurven for FL flater ikke ut, og etter 10–15 år krysser overlevelseskurvene for indolente og aggressive lymfomer, med høyere langtidsoverlevelse blant pasienter med aggressive lymfomer (1).

Kreftspesifikk overlevelse er lavere hos pasienter med høy alder, B-symptomer eller nedsatt allmenntilstand. Ved tilbakefall blir prognosen dårligere for hver behandlingslinje, og pasienter med refraktær eller residiverende sykdom etter tre linjer har begrensede behandlingsalternativer og kortere forventet responsvarighet (1). Denne gruppen representerer et betydelig udekket klinisk behov.

Prognostiske faktorer ved follikulært lymfom:
For å bedre forstå prognosen og tilpasse behandlingen for pasienter med follikulært lymfom, benyttes flere prognostiske verktøy som identifiserer risikofaktorer og gir en indikasjon på forventet sykdomsforløp (1).

FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index):
Den mest etablerte prognostiske modellen ved FL er FLIPI, som estimerer risiko basert på fem kliniske faktorer registrert ved diagnose:

- Alder > 60 år
- LDH forhøyet
- Ann Arbor stadium III–IV
- Hemoglobinnivå < 12,0 g/dL
- Antall nodale lesjoner > 4

Pasientene klassifiseres deretter i tre risikogrupper: lav (0–1 faktorer), intermediær (2 faktorer) og høy (3–5 faktorer), som gir en indikasjon på forventet sykdomsforløp (4). Ifølge Nasjonalt kvalitetsregister for lymfomer er fordelingen mellom gruppene relativt jevn (40,1 %, 31,1 % og 28,8 % for henholdsvis lav, intermediær og høy risiko), med en liten overvekt av lavrisikopasienter (3).

POD24 (Progression of Disease within 24 months):
POD24 er en sentral prognostisk markør som identifiserer pasienter med særlig dårlig prognose. Begrepet viser til pasienter som opplever sykdomsprogresjon innen 24 måneder etter oppstart av førstelinjebehandling. Disse pasientene har betydelig redusert overlevelse sammenlignet med de som ikke får tidlig tilbakefall. (1, 5).
I den første retrospektive studien var femårs overlevelse 90 % hos pasienter uten POD24 mot 50 % hos pasienter med POD24 (6). I en oppfølgingsstudie basert på randomiserte studier var tilsvarende tall 93,6 % versus 71,2 %. Viktige risikofaktorer for å utvikle POD24 er redusert funksjonsstatus (ECOG PS ≥ 2), høy FLIPI-score og forhøyet β2-mikroglobulin (7).
POD24 regnes som en sentral prognostisk markør som bidrar til risikovurdering og valg av videre behandlingsstrategi.

Pasientgrunnlag:
De medisinske fagekspertene rekruttert til saken har spilt inn at om lag 10 pasienter med r/r FL vil være aktuelle for behandling med axi-cel hvert år i norsk klinisk praksis. Dette er basert på at om lag 200 pasienter diagnostiseres med FL hvert år i Norge og at i underkant av 10 % av disse vil kunne motta fjerdelinjebehandling. Av disse antar fagekspertene at rundt halvparten vil være aktuelle for behandling med CAR-T celler. Det vil i hovedsak være to hovedgrupper av pasienter:

- Pasienter med POD24 (og som vil tolerere CAR-T-behandling)
- Pasienter diagnostisert i ung alder (pasienter som får standardbehandling over mange år, der intervallet mellom behandlingslinjer gradvis reduseres – disse vil etter hvert få behov for behandlingsalternativer som benytter andre prinsipper enn dagens standardbehandling.)

1.3 Behandling av r/r FL i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av lymfekreft, sist faglig oppdatert 6 mars 2023 (1).

Primærbehandling
Primærbehandling ved lokalisert sykdom (stadium I og II) er stråleterapi mot involvert område som gis med kurativ intensjon. Primærbehandling ved utbredt sykdom kan være "watch and wait" ved lite symptomer, mens ved behandlingsindikasjon er det ulike alternativer som anbefales:

- Rituksimab (R) monoterapi
- R-lenalidomid
- R-CHOP, R-CVP eller R-Bendamustin
- R-Klorambucil

Valg baseres på alder, komorbiditet og sykdomsbilde og henvisning til pågående kliniske studier bør overveies.

Behandling ved tilbakefall
Det vil også ved tilbakefall være mange behandlingsmuligheter, og man bør tidlig vurdere om pasienten kan være kandidat for pågående kliniske studier. For pasienter med tidlig tilbakefall (POD24) bør behandlingen diskuteres med universitetssykehus.

Behandlingsalternativer for ulike behandlingslinjer vil avhenge av hva man har fått i tidligere linjer og inkluderer:

- Rebehandling med rituksimab (evt. med vedlikehold) - aktuelt ved god og varig tidligere respons.
- Kjemoterapi + anti-CD20:
    - R-CHOP eller R-Bendamustin ved respons på tidligere R-kjemoterapi.
    - O-Bendamustin (eller O-CHOP) med obinutuzumab-vedlikehold anbefales ved rituksimab-refraktær sykdom.
- Rituksimab + lenalidomid (R^2): godkjent av Beslutningsforum, bedre PFS enn rituksimab alene.

Vedlikeholdsbehandling med rituksimab kan forlenge residivfri overlevelse etter oppnådd remisjon.

- Zevalin (radioimmunterapi) kan brukes ved residiv etter/manglende respons på rituksimab, men benyttes sjelden.
- Idelalisib (PI3K-inhibitor) er godkjent ved tilbakefall etter minst to tidligere behandlinger.
- HMAS (autolog stamcellestøtte) vurderes særlig hos yngre, oftest ved 2. eller senere residiv.
- Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos utvalgte pasienter (kurativt potensial).
- Strålebehandling er nyttig palliativt, selv ved kjemoresistent sykdom.

1.4 Forventet plassering av axi-cel i behandlingsalgoritmen

Axi-cel har MT til behandling av r/r FL etter minimum tre tidligere behandlingslinjer. Dagens standardbehandling for pasienter med r/r FL etter tre eller flere linjer med systemisk behandling er svært pasienttilpasset og mange ulike behandlingsalternativer kan være aktuelle. Medisinske fageksperter rekruttert til saken har spilt inn at behandlingsregimene valgt ut av Gilead basert på SCHOLAR-5 og justert til norske forhold samlet sett ser rimelig representativt ut. Disse behandlingsregimene inkluderer ulike kjemoimmunterapi-kombinasjoner, kjemoterapi, lenalidomid med og uten CD20-antistoff og autolog- og allogen SCT.

DMPs konklusjon om komparator
DMP vurderer at utvalget av behandlingsalternativer som utgjør komparator i den helseøkonomiske analysen i tilstrekkelig grad reflekterer dagens standardbehandlinger for den aktuelle populasjonen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Gilead har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante studier som etablerer effekt og sikkerhet av dagens standardbehandling for den aktuelle populasjonen. Dette skyldes at Gilead selv har bidratt til den retrospektive observasjonsstudien SCHOLAR-5, som er spesifikt designet for å fungere som en ekstern kontrollarm til den prospektive pivotalstudien ZUMA-5. Gilead har dermed individuelle pasientdata fra SCHOLAR-5 som kan brukes i en evidenssyntese.

Gilead har imidlertid gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere data på livskvalitet. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert, DMP har imidlertid ikke vurdert litteratursøket inngående.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

ZUMA-5	
Studie ID	NCT03105336
Design	Enarmet, åpen, multisenter, internasjonal fase 2-studie
Studielokasjon	Global (USA og Frankrike)
Populasjon	Studien inkluderte 127 pasienter med r/r FL grad 1, 2 og 3A samt marginalsone lymfom (MZL), som tidligere hadde mottatt minst to tidligere linjer systemisk behandling hvorav minst én måtte være et CD20-antistoff i kombinasjon med kjemoterapi. Av disse var det 75 pasienter med r/r FL som hadde mottatt minst tre tidligere linjer med behandling og som dermed er inkludert i analysen. Av disse 75 var det 73 pasienter som mottok axi-cel. Viktige inklusjonskriterier var: r/r FL (grad 1–2 eller 3a), ≥ 2 tidligere kombinasjonsbehandlinger, målbar sykdom, ECOG 0–1, adekvat organfunksjon (for kriterier se Tabell 47) og ingen CNS-involvering. Viktige eksklusjonskriterier var: transformert FL, SLL eller FL grad 3b, autolog SCT < 6 uker eller allogen SCT, tidligere CD19-rettet terapi, tidligere CAR-T-terapi og aktiv infeksjon.
Intervensjon	Lymfodepleterende kjemoterapi: Fludarabin 30 mg/m²/dag og syklofosfamid 500 mg/m²/dag i 3 dager. Aksikabtagenciloleucel (Yescarta): Infusjon av 2 × 10^6 CAR-positive celler/kg kroppsvekt
Komparator	N/A – ZUMA-5 er en enarmet studie
Primært endepunkt	Responsrate (ORR), vurdert av en blindet uavhengig vurderingskomité i henhold til Lugano-klassifikasjonen
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), responsvarighet (DOR), tid til neste behandling (TTNT) og sikkerhet
Observasjonstid	Median oppfølgingstid ved siste datakutt (31.03.2024) var 63,6 måneder.
Datakutt	14.09.2020 (18 mnd. analyse), 31.03.2021 (24 mnd. analyse), 31.03.2022 (36 mnd. analyse), 31.03.2023 (48 mnd. analyse) 31.03.2024 (60 mnd. analyse)

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie
SCHOLAR-5 (8)	
Studie ID	N/A – retrospektiv observasjonell studie
Design	Internasjonal, retrospektiv, observasjonell multisenter studie
Studielokasjon	Global – inkluderer data fra institusjoner i fem land (USA, England, Frankrike, Spania og Portugal). Datakilder inkluderer: - Sub-kohort A (IQVIA): Onkologipraksiser i USA, Storbritannia, Frankrike, Spania og Portugal. - Sub-kohort B (Vanderbilt): Elektroniske pasientjournaler fra Vanderbilt University Medical Center (syntetisk derivat). - Sub-kohort C (DELTA): Et utvalg av kvalifiserte pasienter fra den kliniske studien DELTA.
Populasjon	Inklusjons- og eksklusjonskriteriene var designet for å matche ZUMA-5 (se Tabell 5). 82 pasienter fra SCHOLAR-5 ble inkludert i den indirekte sammenligningen og 74 pasienter ble inkludert i den justerte SCHOLAR-5 populasjonen (kun 50 pasienter informerte PFS for komparatorarmen, da det ikke var data for PFS fra DELTA-studien).
Intervensjon	CD20-antistoff pluss kjemoterapi (stråleterapi eller anti-CD20-terapi alene ble ikke vurdert som tidligere behandlingslinjer). - Fosfoinositid 3-kinase (PI3K)-hemmere - Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) - Autolog SCT - Eksperimentell behandling - Annen kjemoterapi - Fludarabin - Radioimmunterapi - Stamcelletransplantasjon (annet) - Immunmodulerende legemiddel
Komparator	N/A
Primært endepunkt	Responsrate (ORR)
Viktige sekundære endepunkter	PFS, OS, DOR og TTNT
Observasjonstid	Minimum 12 måneders oppfølgingstid (inklusjon av data fra 2014 til 2019)
Datakutt	2020
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie

Relevante pågående studier

ZUMA-22 (9)
ZUMA-22 er en randomisert fase 3-studie, som sammenligner axi-cel med standard behandling (rituksimab + lenalidomid, R-CHOP eller R-bendamustin) hos pasienter med r/r FL etter én tidligere behandlingslinje dersom de har hatt rask progresjon (POD24), eller etter minst to tidligere behandlingslinjer med systemisk behandling. Det primære endepunktet er PFS, mens OS, ORR, DOR, sikkerhet og livskvalitet er viktige sekundære endepunkter. Selv om ZUMA-22 undersøker axi-cel i en tidligere behandlingssetting enn ZUMA-5, kan studien likevel gi verdifull informasjon ved å tilføre randomiserte data som direkte sammenligner axi-cel med relevante standardbehandlinger som også er aktuelle i senere linjer. ZUMA-22 vil dermed kunne gi et mer robust estimat av relativ effekt enn det som er mulig fra den enarmede studien ZUMA-5. I tillegg belyser den sikkerhetsprofilen til axi-cel under mer kontrollerte forhold og gir også informasjon om livskvalitet.

DMPs vurdering
ZUMA-5 ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av axi-cel, og er en enarmet fase 2 studie vurdert av EMA. Effektdata for komparator er basert på en retrospektiv observasjonell studie, SCHOLAR-5. Relativ effekt av axi-cel sammenlignet med dagens standardbehandling er basert på en uankret indirekte sammenligning mellom disse to studiene. DMP vurderer at data fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse, men påpeker at resultatet fra analysen er beheftet med stor usikkerhet. Evidenssyntesen vurderes i Kapittel 2.3. og ZUMA-studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

I fravær av direkte sammenlignende effektdata mellom axi-cel og dagens standardbehandling for aktuell populasjon har Gilead gjennomført en evidenssyntese basert på effektdata fra den prospektive enkeltarmede pivotalstudien ZUMA-5 og den retrospektive observasjonsstudien SCHOLAR-5.

En ekstern kontrollarm ble konstruert fra r/r FL pasienter fra SCHOLAR-5-studien som tidligere hadde mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer. SCHOLAR-5-studien benytter data fra voksne pasienter med grad 1-3a follikulært lymfom (FL) som initierte behandling etter juni 2014. Studien anvender inklusjons- og eksklusjonskriterier som er relativt sammenlignbare med ZUMA-5 (se Tabell 5).

Data for den eksterne kontrollarmen i SCHOLAR-5-studien ble hentet fra tre hovedkilder:

- Subkohort A (IQVIA, n = 56): Onkologiske praksiser i USA, Storbritannia, Frankrike, Spania og Portugal.
- Subkohort B (Vanderbilt, n = 2): Syntetisk derivat av elektroniske pasientjournaler (EMR) fra Vanderbilt University Medical Center.
- Subkohort C (DELTA, n = 24): Et underutvalg av kvalifiserte pasienter fra den kliniske studien, DELTA, ble inkludert for å styrke analyser av OS, TTNT og respons. PFS-data var ikke tilgjengelige.

I begge studiene var primærendepunktet responsrate (ORR = CR + PR) definert som respons oppnådd etter oppstart av behandling og frem til PD (progresjon) eller påfølgende anti-kreftbehandling. I SCHOLAR-5 ble respons vurdert ved bruk av CT-skanning kombinert med Cheson-kriterier (laboratorietester og fysisk undersøkelse var inkludert i vurderingen i subkohort C). ZUMA-5 benyttet PET-skanninger og Lugano-kriterier for responsmåling.

Individuelle pasientdata (IPD) var tilgjengelige for både ZUMA-5 og SCHOLAR-5.

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5 er listet opp i Tabell 5.

Tabell 5 Inklusjons- og eksklusjonskriteriene fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5

Inklusjonskriterier		
Kriterium	**SCHOLAR-5**	**ZUMA-5**
Alder	≥ 18 år	≥ 18 år
Kjønn	Alle	Alle
Histologi	Histologisk bekreftet diagnose av iNHL, med subtype begrenset til FL grad 1, grad 2 eller grad 3a.	Histologisk bekreftet diagnose av B-celle iNHL, subtype begrenset til FL grad 1, grad 2, grad 3a eller MZL. (MZL-data utelatt i analysen).
Progresjon	Pasienter med refraktær/relapsert iNHL *Kun 4L+ pasienter inkludert i analysen.*	Pasienter med progresjon etter minst 2 behandlingslinjer *Kun 4L+ pasienter inkludert i analysen.*
Tidligere behandlingslinjer	Starter tredje eller høyere behandlingslinje, med kun kvalifiserte linjer tatt med.	≥ 2 tidligere behandlingslinjer inkludert anti-CD20 og alkylerende middel.
CNS-involvering	Ingen rapportert.	Ingen kjent tilstedeværelse eller historie med CNS-involvering av lymfom.
Avslutning av tidligere behandling	Ingen rapportert.	Må kunne avslutte behandling 2 uker eller 5 halveringstider før leukafarese (kortest), eller immun-sjekkpunkt-hemmere 3 halveringstider før leukafarese.
Funksjonsstatus	ECOG-score 0–4 *I analysen ble alle pasienter med ECOG-score > 1 fjernet. Tilfeller med manglende ECOG-score ble inkludert med mindre de var etterfulgt av score > 1.*	ECOG-score 0–1
Organfunksjon	Ikke inkludert som inklusjonskriterie og ikke tilgjengelig data fra inkluderte pasienter.	Adekvat nyre-, lever-, lunge- og hjertefunksjon
Graviditet	Ingen rapportert.	Ikke gravid eller ammende og villig til å bruke prevensjon fra samtykke til 6 måneder etter CAR T-behandling.
Eksklusjonskriterier		
Kriterium	**SCHOLAR-5**	**ZUMA-5**
Transformert lymfom	Kjent histologisk transformasjon fra iNHL til diffust storcellet B-cellelymfom, med dato for transformasjon.	Transformert FL eller MZL.
Stamcelletransplantasjon	Ingen rapportert (verifiserte pasienter for om oppfølgings-behandlinger fant sted innen seks uker etter autolog stamcelletransplantasjon og fant ingen slike tilfeller)	Autolog transplantasjon innen seks uker før leukafarese eller allogen transplantasjon.

I hovedanalysen består intervensjonsarmen av alle innrullerte pasienter med 3 eller flere tidligere behandlingslinjer (FAS) ekskludert pasienter med bekreftet ikke-FL (n = 75) og indeksdatoen (dvs. startdato for utfall av tid til hendelse) var dato for leukaferese. Kontrollarmen består av de 82 pasientene fra de tre subkortene nevnt over og pasientene kunne bidra med ulike behandlingslinjer der flere var tilgjengelig. Indeksdato for pasientene i SCHOLAR-5 var ikke den første kvalifiserte behandlingslinjen, men indekstidspunktet ble valgt tilfeldig fra alle tilgjengelige behandlingslinjer som oppfylte inklusjonskriteriene for hver pasient. Begrunnelsen for denne fremgangsmåten var ifølge Gilead å unngå overrepresentasjon av tidligere behandlingslinjer.

Effekten av axi-cel fra ZUMA-5 ble sammenlignet med SCHOLAR-5 via propensity score (PS) metodikk. Propensity score (PS) er sannsynligheten for behandlingstildeling betinget av observerte kovariater. Når PS er estimert for alle pasienter i intervensjons- og komparator-kohorten, benyttes standardized mortality ratio-vekting (SMR-vekting) for å skape en pseudo-populasjon der komparatorgruppen vektes slik at den ligner intervensjonsgruppen med hensyn til fordelingen av målte prognostiske faktorer. I SMR-vekting får alle pasienter i intervensjonsgruppen vekt 1, mens pasientene i komparatorgruppen får vekt tilsvarende PS/(1−PS). Denne tilnærmingen estimerer behandlingseffekten for pasienter som faktisk fikk intervensjonen (average treatment effect in the treated, ATT). Utfallsanalysene gjennomføres deretter i den vektede populasjonen, ved hjelp av regresjonsmodeller som tar hensyn til vektene. Som for andre PS-metoder forutsetter SMR-vekting at alle relevante konfunderende variabler er målt og korrekt spesifisert i PS-modellen (ingen unmeasured confounders-antagelse). Målet er at de justerte sammenligningene skal være frie for systematiske forskjeller i kjente prognostiske faktorer mellom gruppene. Justerte sammenligninger ble utført for å balansere pasientene med hensyn til prognostiske faktorer. Bruken av SMR-vekting førte til en reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse på 9,8 % (fra 82 til 74) i komparator-kohorten.

Før dataanalysene ble utført, ble potensielle prognostiske variabler identifisert basert på gjennomgang av publisert litteratur og innspill fra kliniske eksperter. Fra en liste på totalt 22 potensielle pasientkarakteristika ble en endelig liste på 18 kovariater med tilgjengelig data kategorisert som lav, middels eller høy prioritet, av kliniske eksperter. Variabler med middels og høy prioritet ble rangert etter viktighetsnivå og til slutt ble 9 kovariater inkludert i SMR vektingen. Disse variablene inkluderte POD24-status, antall tidligere behandlingslinjer, residivert vs. refraktær sykdom etter siste behandlingslinje, tidligere stamcelletransplantasjon (SCT), tumorstørrelse (diameter på største lesjon), tid siden forrige behandling, beste respons på tidligere behandlingslinje, alder og tidligere eksponering for anti-CD20 i kombinasjon med alkylerende kjemoterapi.

Manglende data ble håndtert ved bruk av *multiple imputation by chained equations* (MICE) i R-programvare, med 100 imputasjoner. Variabler som ble vurdert til å ha høy eller middels betydning og som hadde mindre enn 40 % manglende data i hvert av datasettene ble imputert. Dette inkluderte tumorstørrelse, tid siden forrige behandling og respons (CR/PR) på forrige behandling (15 % manglende data i ZUMA-5). Variabler med mer enn 40 % manglende data i ett av datasettene ble ikke kvalifisert for imputering og ble derfor ekskludert fra PS-modellen.

DMPs vurdering

Det er en styrke ved den innsendte sammenligningen at inklusjonskriteriene i SCHOLAR-5 og ZUMA-5 var relativt like. Begge populasjonene inkluderte pasienter med histologisk bekreftet iNHL (FL grad 1, 2 eller 3a), refraktær eller relapsert sykdom, og minst to tidligere behandlingslinjer (kun pasienter med ≥3 tidligere behandlingslinjer ble inkludert i analysen). Imidlertid var det i ZUMA-5 strengere krav til pasientenes helsetilstand, inkludert ECOG-status 0–1 og adekvat organfunksjon (se kriterier i Tabell 47). Dette medfører at pasientene i ZUMA-5 var relativt friske, ikke vesentlig påvirket av sykdommen i hverdagen og fri for alvorlige komorbiditeter. Til sammenligning var inklusjonskriteriene i SCHOLAR-5 vesentlig mindre strenge og det var ingen restriksjoner på organfunksjon ved inklusjon i SCHOLAR-5. Det er derfor høy sannsynlighet for at pasientene inkludert i SCHOLAR-5 hadde en betydelig dårligere helsetilstand enn pasientene inkludert i ZUMA-5. Denne forskjellen i helsetilstand mellom de to

populasjonene kan introdusere en skjevhet i sammenligningen som sannsynligvis favoriserer axi-cel, og kan bidra til en overvurdering av behandlingseffekten som ikke lar seg kvantifisere.
I SCHOLAR-5 ble pasienter med ECOG 0-1, samt pasienter med manglende informasjon om ECOG status inkludert. Fordelingen i SCHOLAR-5 var 27,5 % med ECOG 0, 72,5 % med ECOG 1, og 15,9 % med ukjent ECOG-status. Til sammenligning hadde ZUMA-5 58,7 % med ECOG 0 og 41,3 % med ECOG 1.

Justert indirekte sammenligning
For at en PS-analyse skal produsere et objektivt estimat, bør alle konfunderende faktorer (variabler knyttet til både behandlingen og utfallet) inkluderes i regresjonsmodellen. En PS-analyse kan ikke justere for forskjeller i studiedesign, som for eksempel definisjon av endepunkter.

DMP vurderer at valget av SMR-vekting fremfor alternative metoder som PS-matching fremstår som et rimelig valg ettersom den beholder de fleste pasientene i analysen. PS-matching ble vurdert som mindre egnet på grunn av det begrensede datasettet og de betydelige forskjellene mellom populasjonene, noe som kunne ha resultert i ytterligere reduksjon i utvalgsstørrelse og økt varians. Estimatoren, ATT (gjennomsnittlig behandlingseffekt hos de behandlede), som justerer kontrollpopulasjonen til ZUMA-5, er også akseptabel siden ZUMA-5 er vurdert som representativ for den norske pasientpopulasjonen.

Blant ca. 20 potensielle prognostiske eller effektmodifiserende faktorer ble 9 kovariater inkludert i SMR-vektingen basert på klinisk vurdering: POD24-status, antall tidligere behandlingslinjer, residivert vs. refraktær sykdom, tidligere stamcelletransplantasjon (SCT), tumorstørrelse, tid siden forrige behandling, respons på tidligere behandling, alder og tidligere eksponering for anti-CD20 kombinert med alkylerende kjemoterapi. Dette representerer et relativt høyt antall variabler gitt det lille datasettet (n = 82). I små datasett kan inkludering av mange variabler gjøre PS-modellen ustabil, med risiko for ekstremt høye eller lave vekter, og økt varians i de estimerte effektene. Av de inkluderte variablene vurderte de medisinske fagekspertene rekruttert av DMP POD24, residivert vs. refraktær sykdom, tid siden forrige behandling, respons på tidligere behandling og til dels alder som de mest relevante faktorene, mens antall behandlingslinjer, tidligere SCT og tumorstørrelse ble ansett som mindre viktige.

Ikke alle prognostiske faktorer ble justert for i PS-modellen, enten på grunn av manglende data eller vurderinger av kliniske eksperter. ECOG-status, en anerkjent viktig prognostisk faktor, ble ikke inkludert i modellen, til tross for at litteraturen og DMPs rekrutterte fageksperter vurderte den som relevant. I en stor real-world-studie av CAR-T ved DLBCL (10) viste multivariable analyser at pasienter med ECOG 1 sammenlignet med ECOG 0 hadde både dårligere effekt av CAR-T behandlingen og en signifikant høyere dødsrisiko (HR = 1,83). Ettersom det ikke justeres for ECOG-status, og det var en høyere andel pasienter med ECOG 0 i ZUMA-5 enn i SCHOLAR-5, kan dette derfor skjevfordele resultatene i favør av axi-cel og lede til en overvurdering av behandlingseffekten. FLIPI-score, som opprinnelig var prioritert som en viktig kovariat, ble ekskludert på grunn av en svært høy andel manglende data (69,5 % i SCHOLAR-5). På lignende måte ble benmargsinvolvering ekskludert fra modellen, da 65,9 % av dataene manglet i SCHOLAR-5.

Manglende data representerer en betydelig begrensning for den eksterne kontrollen, da det skaper usikkerhet rundt sammenlignbarheten mellom populasjonene. I tillegg var andelen pasienter med høy FLIPI-score, benmargsinvolvering og ECOG 1 fremfor 0 høyere i SCHOLAR-5 enn i ZUMA-5 før vektingen og denne skjevheten i favør av axi-cel forsterkes ytterligere etter vektingen. Selv om disse negative prognostiske faktorene er ansett som mindre viktige enn POD24 for prognosen, kan de likevel ha en innvirkning på resultatene og bør tas i betraktning når analysen vurderes. I tillegg kunne ikke PS-analysen justere for de strenge seleksjonskriteriene knyttet til organfunksjon i ZUMA-5, noe som introduserer skjevhet i favør av axi-cel, ettersom pasientene i ZUMA-5 med høy sannsynlighet har færre komorbiditeter sammenlignet med pasientene i SCHOLAR-5.

For tre av de inkluderte kovariatene var det også manglende data i varierende grad. For tid siden forrige behandling og respons på tidligere behandling var andelen manglende data lav til moderat (henholdsvis 1,2 % og 15 %), mens tumorstørrelse hadde en høy andel manglende data (36,6 % i SCHOLAR-5). En så høy andel manglende data utgjør en metodisk utfordring, da imputasjonen blir mer følsom for modellspesifikasjon og underliggende antagelser. I tillegg viste Little's test at dataene ikke var MCAR (*missing completely at random*) og at det ikke kan utelukkes at manglende data er relatert til selve verdien (MNAR), noe som øker risikoen for skjevhet i resultatene.

Før vektingen var det forskjeller mellom axi-cel- og kontrollgruppen for 5 av 9 kovariater (55,6 %), som reflektert i standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD > 0,2). Etter SMR-vekting ble disse forskjellene redusert, og ingen ubalanser med SMD > 0,2 gjenstod. Bruken av SMR-vekting førte til en reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse på 9,8 % (fra 82 til 74). Dette regnes som et moderat presisjonstap og vurderes som akseptabelt, spesielt når god kovariatbalanse er oppnådd.

Forskjeller i studiedesign
Det var forskjeller i vurderingen av respons mellom SCHOLAR-5 og ZUMA-5. Subkohortene i SCHOLAR-5 benyttet hovedsakelig CT og Cheson-kriteriene, mens ZUMA-5 benyttet PET og Lugano-kriteriene for responsvurdering. Denne forskjellen kan introdusere systematisk skjevhet, ettersom PET-baserte studier har en tendens til å rapportere høyere rater for komplett respons og kan identifisere sykdomsprogresjon tidligere. Dette kan gjøre direkte sammenligning mellom CT-baserte og PET-baserte studier mer utfordrende å tolke.

Det er også flere kilder til potensiell seleksjonsskjevhet i sammenligningen mellom SCHOLAR-5 og ZUMA-5. For det første ble kohortene samlet inn på ulike tidspunkter; inklusjon i ZUMA-5 skjedde fra 2017 til 2020 og siste datakutt er fra 2024, mens i SCHOLAR-5 ble data fra 2014 til 2019 inkludert. Ettersom overlevelsen for FL har forbedret seg gradvis de siste årene gjennom tilgang til nye behandlinger, kan dette ha medført systematisk dårligere prognose for SCHOLAR-5. For det andre er det geografiske forskjeller mellom studiene, der ZUMA-5 hovedsakelig inkluderte pasienter fra USA (90 %), mens SCHOLAR-5 hadde en jevnere fordeling mellom USA og Europa (rundt 50/50). Forskjeller i bl.a. behandlingspraksis og tilgang til nye legemidler kan variere mellom USA og Europa kan dermed påvirke utfallet.

For ZUMA-5 anser DMP leukafarese som den mest hensiktsmessige indeksdatoen, da den inkluderer alle pasienter som er en del av intention-to-treat (ITT)-populasjonen, også de som senere ikke mottar infusjon grunnet sykdomsprogresjon eller forverret helsetilstand (og dette er også den indeksdatoen Gilead har valgt). I SCHOLAR 5 ble en kvalifisert behandlingslinje (LoT) tilfeldig valgt som indeksdato for hver pasient, i stedet for alltid å bruke første eller siste tilgjengelige LoT. Dette gjøres for å unngå systematisk seleksjonsbias og gjøre kontrollkohorten bedre sammenlignbar med ZUMA-5. DMP vurderer at dette er en akseptabel metodologisk tilnærming.

Resultater fra den indirekte sammenligningen
Resultatene viser konsekvent bedre effekt av axi-cel sammenlignet med standardbehandling for endepunktene ORR, PFS og OS. Etter PS-vektingen økte den relative effekten av axi-cel, med høyere oddsratio for ORR og lavere HR for TTNT, PFS og OS. For DOR var HR noe høyere etter PS-vektingen, i motsetning til de øvrige endepunktene hvor den relative effekten av axi-cel økte. Denne forskjellen kan delvis forklares ved at DOR kun beregnes blant pasientene som responderer, og i kontrollarmen var antallet respondenter svært lavt. Dette gir ustabile estimater som er sårbare for tilfeldige variasjoner. I tillegg var oppfølgingstiden i kontrollarmen begrenset, noe som kan være en særlig utfordring for DOR, som krever tilstrekkelig etter-respons-oppfølging. Kort oppfølging blant få respondenter kan ha ført til utbredt sensur, noe som gjør estimatet mindre pålitelig og potensielt skjevt. Samlet sett bør DOR-resultatene tolkes med større varsomhet enn de øvrige endepunktene, da de er preget av metodiske begrensninger og høy usikkerhet.

Til tross for opprinnelige forskjeller i pasientpopulasjonene mellom ZUMA-5 og SCHOLAR-5 (55,6 % av kovariatene hadde SMD > |0,2|), var effekten av PS-vektingen beskjeden. Dette kan skyldes at prognostiske faktorer påvirket resultatene i ulike retninger – noen favoriserte axi-cel, mens andre ga en fordel til kontrollgruppen. For eksempel var andelen POD24-pasienter, en sterk negativ prognostisk faktor, høyere i ZUMA-5 før vektingen, mens andelen pasienter med refraktær sykdom og alder over 65 år var høyere i SCHOLAR-5. Etter vektingen fikk POD24-pasientene i SCHOLAR-5 dobbelt så stor vekt som non-POD24-pasientene, og det effektive utvalget av POD24- pasienter økte fra 17 til 30.

Oppsummert har PS-vektingen redusert noe av skjevheten, men den har ikke eliminert den. PS-metoder kan korrigere for skjevhet forårsaket av målte baseline-kovariater, men kan ikke eliminere skjevhet som følger av umålte eller manglende variabler. Funn fra observasjonsstudier må tolkes med forsiktighet gitt muligheten for gjenværende skjevhet fra ukjente eller umålte faktorer. Videre innebærer både det åpne designet i ZUMA-5 og det retrospektive designet i SCHOLAR-5 iboende begrensninger. Et åpent design kan introdusere vurderings- og rapporteringsskjevhet, mens et retrospektivt design ofte innebærer risiko for ufullstendig datainnsamling og manglende kontroll over potensielle konfunderende faktorer. I denne sammenhengen var det flere prognostiske variabler som ikke kunne justeres for, i hovedsak grunnet manglende data. For hoveddelen av disse variablene fremstår det som om manglende justering kan være til fordel for axi-cel. DMP vurderer videre at populasjonen i SCHOLAR-5 sannsynligvis hadde en dårligere helsetilstand, noe som ikke lar seg justere for. I tillegg er oppfølgingstiden relativt kort, særlig for SCHOLAR-5 noe som gir usikkerhet rundt langtidsoverlevelsen for dagens standardbehandling. Sammenlignet med en studie som på samme måte som SCHOLAR-5 er satt opp som en komparatorstudie for en enarmet CAR-T studie for r/rFL, ReCORD-FL (11), fremstår resultatene for tid-til-hendelse dataene fra SCHOLAR-5 som svakere enn i denne relativt sammenlignbare populasjonen med lenger oppfølgingstid.

DMPs konklusjon om evidenssyntesen

Samlet sett, fremstår axi-cel som en vesentlig mer effektiv behandling enn dagens standardbehandling for r/rFL, men DMP vurderer at behandlingseffekten basert på den vektede PS-analysen er usikker. DMP vurderer at det etter PS-vektingen gjenstår skjevhet i den indirekte sammenligningen som ikke kan kvantifiseres og som DMP samlet sett vurderer at kan være til fordel for axi-cel. Dette gir betydelig usikkerhet, særlig når den relative effekten skal framskrives over et livstidsperspektiv.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

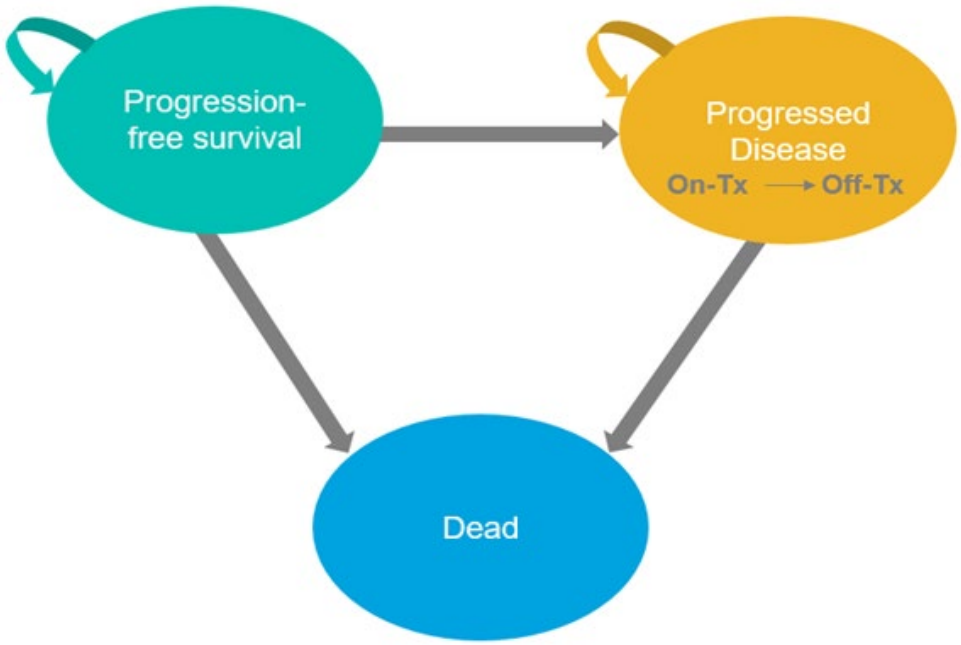
For å estimere kostnadseffektiviteten av axi-cel har Gilead levert en kostnad-per-QALY-analyse der axi-cel sammenlignes med dagens standardbehandling for pasienter med refraktær eller residiverende follikulært lymfom (r/r FL) etter tre eller flere linjer med systemisk behandling. Den økonomiske evalueringen baserer seg på effekten av axi-cel observert i overlevelsesdata fra ZUMA-5, sammenlignet med komparatoren, som er basert på data fra SCHOLAR-5-studien (ekstern kontroll bestående av ulike behandlingsalternativ som til sammen utgjør dagens standard behandling).

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model* (PSM). Modellen (se figur Figur 1) består av tre helsetilstander, inkludert to undergrupper av helsetilstander, som representerer ulike sykdomsstadier:

- *Progression-free* (progresjonsfri sykdom): I dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon og får behandling med enten axi-cel eller standard behandling. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden.
- *Progressed disease* (Progrediert sykdom) med undergrupper av helsetilstander:
    - *On-treatment* (kombinerte helsetilstander med aktiv sykdom)
    - *Off-treatment* (tilbakefall av FL)):
- *Death* (Død): Et absorberende stadium hvor pasienten dør uavhengig av årsak.

Figur 1: Modell over de ulike sykdomsstadiene i modellen. (Kilde: Gilead)



Tabell 6: Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	1 måned
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (40 år)

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra den prospektive enkeltarmede pivotalstudien ZUMA-5 og den retrospektive observasjonsstudien SCHOLAR-5. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for OS og PFS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri overlevelse, progrediert sykdom (av behandling og på behandling), og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk, gamma, generalisert gamma, Gompertz. De samme kurvene er også tilgjengelige i piecewise form.

Gilead sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5 sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 2.

DMPs vurdering

Modellen inneholder mange valgmuligheter og funksjoner. Det bemerkes imidlertid at flere av disse funksjonene ikke er tilstrekkelig beskrevet i innsendt dokumentasjon. DMP vurderer at dette medfører en unødvendig kompleksitet og reduserer modellens transparens. Videre anses det som utfordrende og ressurskrevende å sette seg inn i modellen, og DMP vurderer at en forenkling av modellens struktur og funksjonalitet ville vært hensiktsmessig. Gilead har levert en modell hvor analyseperspektivet er et utvidet helsetjenesteperspektiv, som er i tråd med DMP sine retningslinjer.

Halvsykluskorrigering og diskonteringsraten i modellen er i tråd med DMP sine retningslinjer.

I henhold til DMP sine retningslinjer har Gilead levert den nødvendige dokumentasjonen for å vurdere parametrisk kurvetilpasning til Kaplan-Meier-dataene

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen i hovedsak er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av axi-cel for pasienter med r/r FL som hadde mottatt min. 3 tidligere behandlingslinjer.
Analyseperspektivet, diskonteringsrate og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er akseptabel. Gilead har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

ZUMA-5 studien inkluderte totalt 159 pasienter med FL og MZL fra USA og Frankrike, av disse er 75 pasienter relevante for denne metodevurderingen (min. 3 tidligere behandlingslinjer og bekreftet FL). Beskrivelse av pasientpopulasjonen og alle resultater fra ZUMA-5 som er inkludert i denne metodevurderingen er basert på disse 75 pasientene.

I ZUMA-5 studien var pasientene selektert for god funksjonsstatus (ECOG 0-1) og adekvat organfunksjon (nyrer, lunger, hjerte og lever). Gjennomsnittsalderen til pasientene i ZUMA-5 var 60 år og majoriteten av pasientene var hvite ([redacted] menn [redacted] under 65 år [redacted] Median antall tidligere behandlingslinjer var 4 og majoriteten av pasientene var refraktære [redacted] Om lag halvparten av pasientene hadde progrediert innen 24 måneder på behandling med anti-CD20 i kombinasjon med kjemoterapi, såkalt POD24, en markør for høy-risiko sykdom.

Tabell 7: Pasientkarakteristika fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5 - justert populasjon (Kilde: Gilead)

Pasientkarakteristika	ZUMA-5 N = 75	SCHOLAR-5 – justert N = 74
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Forkortelser: ASCT: autologous stem cell transplant; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL: follicular lymphoma; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; GELF: The Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; PI3Ki: Phosphoinositide 3-kinase inhibitor; Q1: first quartile; Q3: third quartile.

* Tid til tilbakefall er definert som tiden fra oppstart av førstelinjebehandling med anti-CD20 i kombinasjon med kjemoterapi til sykdomsprogresjon. Antall personer med registrert tid til tilbakefall er basert på de som har opplevd progresjon med en dokumentert dato for progresjonen. Prosentandelene er beregnet ut fra antall personer som har mottatt kombinasjonsbehandling med anti-CD20 og kjemoterapi.

** Sykdomsbyrde, definert i henhold til GELF-kriteriene (pasienten oppfyller kriteriene for høy tumormasse versus pasienten oppfyller ikke kriteriene for høy tumormasse): involvering av ≥3 lymfeknuteområder, hver med en diameter på ≥3 cm, enhver lymfeknute- eller ekstranodal tumormasse med en diameter på ≥7 cm, B-symptomer, splenomegali, pleuravæske eller peritoneale ascites, cytopeni eller leukemi.

*** Pasienter som opplever progresjon innen 6 måneder etter fullført behandling defineres som refraktære. Pasienter som opplever progresjon mer enn 6 måneder etter fullført behandling, defineres som residiverte.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen som er inkludert i den helseøkonomiske modellen, er voksne pasienter med r/r FL etter tre eller flere tidligere linjer med systemisk behandling (4L+), basert på *intention-to-treat* (ITT; FAS) 4L+ populasjonen fra ZUMA-5 studien. Pasientkarakteristika inkludert i analysen er vist i Tabell 8.

Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen innsendt av Gilead.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	59,8 (9,1)	Gilead: ZUMA-5
Andel kvinner (%)	50 %	Gilead: *Norwegian clinical expert*
Kroppsvekt (kg)	79 kg	Gilead: *Norwegian clinical expert*
Kroppsareal (m^2)	1,93 (0,199)	Gilead: *Estimated based on input regarding height and weight*

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget vurderer at pasientpopulasjonen i ZUMA-5 i hovedsak er overførbar til norsk klinisk praksis. De påpeker at selv om populasjonen ikke fullt ut gjenspeiler hele den norske pasientpopulasjonen med r/r FL, reflekterer den i stor grad pasientgruppen som vil være aktuell for behandling med CAR-T celler. Denne gruppen består av pasienter som er noe yngre, friskere og som potensielt har en større grad av høyrisiko sykdom sammenlignet med totalpopulasjonen. Fagekspertene estimerer at pasienter som er aktuelle for behandling, vil ha en lavere gjennomsnittsalder enn totalpopulasjonen, som har en gjennomsnittsalder på 67 år. De anslår at alderen for den aktuelle gruppen vil ligge rundt 60 år.

3.3.4 DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene vurderer at pasientpopulasjonen i ZUMA-5 i hovedsak er overførbar til norsk klinisk praksis. Pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med axi-cel skiller seg noe fra den typiske pasientegruppen med FL, som ofte har en mer indolent sykdomsform. For mange av disse pasientene gir dagens standardbehandling med CD20-antistoff og kjemoterapi langvarig sykdomskontroll, og de kan ofte re-behandles med samme regime. Dette gjør at mange pasienter dør med, snarere enn av, sykdommen.

Pasientpopulasjonen som er aktuelle for axi-cel, har ofte en mer aggressiv sykdom og kan deles inn i to hovedgrupper:

- Pasienter med POD24; pasienter som opplever progresjon innen 24 måneder etter førstelinjebehandling. Disse pasientene har en mer aggressiv sykdom som raskt driver dem gjennom behandlingslinjene, og omtrent 15–20 % av pasienter med FL faller inn under denne kategorien.
- Yngre pasienter med langvarig sykdomsforløp; pasienter som får diagnosen i ung alder og, til tross for god effekt av tidlige behandlingslinjer, over tid opplever sykdomsprogresjon. Disse pasientene vil kunne nå fjerdelinjebehandling før de blir for gamle/syke til å kunne gjennomgå CAR-T-behandling.

Fagekspertene påpeker at fjerdelinjebehandling med CAR-T celler er mindre aktuelt for de eldste og sykeste pasientene. Dette tilsier at norske pasienter som vurderes for behandling med axi-cel, vil være noe yngre og friskere enn gjennomsnittspasienten i Norge. Fagekspertene estimerer at gjennomsnittsalderen for aktuelle pasienter vil ligge rundt 60 år. DMP velger derfor å ikke endre alderen i den helseøkonomiske modellen eller ved beregning av alvorlighet i hovedanalysen.

De relativt strenge inklusjonskriteriene i ZUMA-5 påvirker sammenlignbarheten med komparatorstudien SCHOLAR-5, som hadde vesentlig mindre strenge inklusjonskriterier. Pasientpopulasjonen i SCHOLAR-5 ble vektet ved hjelp av PS-SMR-metodikk, noe som bidro til å redusere skjevheter mellom populasjonene i ZUMA-5 og SCHOLAR-5, men ikke eliminere dem. Selv etter vektingen er det sannsynlig at gjenværende forskjeller, både fra kjente og ukjente faktorer, fortsatt kan påvirke sammenligningen (se kapittel 2.3).

Fagekspertene spiller videre inn at norske pasienter vil ha færre linjer med tidligere behandling ved oppstart av CAR-T-behandling enn pasientene i ZUMA-5. På bakgrunn av dette vurderer en fagekspert at nytten av axi-cel kan være noe bedre i norsk klinisk praksis, da færre behandlingslinjer kan ha en positiv påvirkning på lymfocytt- og organfunksjon. Samtidig var pasientpopulasjonen i ZUMA-5 selektert basert på strenge inklusjonskriterier, inkludert krav om ECOG funksjonsstatus 0–1 og adekvat organfunksjon. Dette innebærer at pasientene i ZUMA-5 var relativt friske, fri for alvorlige komorbiditeter og ikke vesentlig påvirket av sykdommen i hverdagen. DMP vurderer at det er sannsynlig at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil ha noe mer komorbiditet enn de svært selekterte pasientene i ZUMA-5. Dette kan ha en innvirkning på nytten av axi-cel i klinisk praksis sammenlignet med i den kliniske studien. Imidlertid har en real-world studie sett at den initiale effekten (ORR og OS og PFS ved 6 måneder), samt sikkerhetsprofilen var sammenlignbare med ZUMA-5, tross en bredere pasientpopulasjon der ca. 40 % av pasientene ikke ville blitt inkludert i ZUMA-5 (hovedsakelig pga. komorbiditet) (12).

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP vurderer at pasientpopulasjonen fra ZUMA-5 i hovedsak er overførbar til norske pasienter aktuelle for behandling med axi-cel, men påpeker at ZUMA-5 stilte strenge krav til organfunksjon og at populasjonen derfor sannsynligvis var noe friskere enn det som kan forventes i norsk klinisk praksis. I den indirekte sammenligningen skaper gjenværende skjevheter, til tross for PS-vekting, usikkerhet rundt sammenlignbarheten mellom populasjonene i ZUMA-5 og SCHOLAR-5.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 9. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Gilead og (13))

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	En enkelt infusjon med anti-CD19 CAR T celler for en mål-dose på $2*10^6$ anti-CD19 CAR-positive levedyktige T celler/kg kroppsvekt (variasjon: $1*10^6$ – $2*10^6$ celler/kg), med et maksimum på $2*10^8$ anti-CD19 CAR T celler	Samme som klinisk dokumentasjon	Behandlingen består av en enkeltdose for infusjon som inneholder en dispersjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én infusjonspose. Måldosen er $2*10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (innenfor et område på $1*10^6$ – $2*10^6$ celler/kg), med maksimalt $2*10^8$ CAR-positive levedyktige T-celler
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet	Engangsbehandling, infusjon i 30 minutter, Pasienter gjennomgikk leukafarese for å hente ut T-celler til produksjon av axicabtagene ciloleucel, og mottok deretter kondisjonerende kjemoterapi etterfulgt av en enkelt infusjon med axicabtagene ciloleucel. Pasientene måtte være innlagt på sykehus fra dag 0–7.	Engangsbehandling.	Engangsbehandling.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Kondisjonerende kjemoterapi gis før administrering av Yescarta for å indusere lymfocyttdeplesjon og skape et optimalt miljø for ekspansjon av legemidlet in vivo. Dette består av syklofosfamid 500 mg/m^2 og fludarabin 30 mg/m^2 IV per dag på dag 5, 4 og 3 før infusjon axi-cel.		Preparatomtalen angir syklofosfamid 500 mg/m^2 og fludarabin 30 mg/m^2 intravenøst før infusjon av Yescarta. Anbefalte dager er på dag 5, 4 og 3 før infusjon av Yescarta
Påfølgende behandling	I ZUMA-5 var det ved siste datakutt 13 pasienter (17 %) som hadde mottatt minst én linje med påfølgende behandling, med totalt 36 behandlinger registrert. Blant disse utgjorde ca. 10 % av behandlingene hver av følgende kategorier: kjemoimmunterapi, strålebehandling, BTK-hemmere, PI3K-hemmere og avanserte terapimedisinske produkter (ATMP), inkludert CAR-T. Videre utgjorde kjemoterapi 14 % og	Gilead legger til en engangskostnad ved overgang til neste behandlingslinje. Påfølgende behandling, *sammensetning og andeler* er basert på SCHOLAR-5 og innspill fra kliniske eksperter. Denne består i hovedsak av kjemoimmunterapi (58 %), R²-terapi (25 %) og kjemoterapi (10 %). Gilead antar maksimalt 7 påfølgende behandlinger, med et tidsrom mellom	Behandlingsalgoritmen for follikulært lymfom er svært persontilpasset og påfølgende behandling vil variere stort mellom pasienter. Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget har vurdert påfølgende behandling modellert av Gilead å være representativ for norsk klinisk praksis.

	bispesifikke antistoffer 17 % av behandlingene.	behandlingene på 6 måneder. De antar at 50%, 30%, 15%, 8%, 2.5%, 1.5% og 1% av pasientene som progredierer mottar hhv. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 linjer påfølgende behandling. Sammensetning og andel pasienter som får påfølgende behandling, er lik mellom armene.	

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Intervensjonen som ble vurdert i den helseøkonomiske analysen er axi-cel, som er en engangsbehandling. Relativ doseintensitet er ikke relevant.

Ved sykdomsprogresjon påløper en engangskostnad for påfølgende behandlingslinje i den helseøkonomiske modellen. Samlingen av behandlinger i påfølgende behandling er basert på behandlingene i SCHOLAR-5, med innspill fra en norsk klinisk ekspert.

3.4.3 DMPs vurdering

I ZUMA-5 fikk pasientene en enkelt infusjon med anti-CD19 CAR T celler med en mål-dose på $2*10^6$ anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt (maks. $2*10^8$ anti-CD19 CAR T-celler) og axi-cel forventes å bli gitt på samme måte i norsk klinisk praksis.

Re-behandling med axi-cel

I ZUMA-5 fikk pasienter som oppnådde en initial respons, enten delvis (PR) eller komplett respons (CR), men som senere opplevde progresjon (etter minst 3 måneders oppfølging), muligheten til å re-behandles med axi-cel. For å kvalifisere til re-behandling måtte pasientene fortsatt oppfylle inklusjonskriteriene for studien, ha påvist CD19-ekspresjon på tumorcellene, og ikke ha opplevd alvorlige bivirkninger (grad 4 CRS, nevrotoksisitet eller andre alvorlige bivirkninger) ved første behandling.

Ved siste datakutt hadde totalt [redacted] pasienter ([redacted] mottatt en andre dose axi-cel. Data fra et tidligere datakutt (48 måneders oppfølging) viste at pasienter som ble re-behandlet med axi-cel hadde en median PFS på [redacted] måneder. Til sammenligning var median PFS for ITT-populasjonen [redacted] mnd. Ved tidspunktet for datakuttet var [redacted] % av de re-behandlede pasientene fortsatt i respons.

I norsk klinisk praksis er det per i dag ikke vanlig å re-behandle pasienter med CAR-T celler og DMP forventer derfor ikke at en stor andel av aktuelle pasienter vil få en andre dose med axi-cel. [redacted] Kostnadene ved re-behandling i norsk klinisk praksis vil derfor være minimale dersom det blir aktuelt for r/rFL pasientene. Ettersom re-behandling ikke er en etablert del av norsk praksis, kan det påvirke overførbarheten av data fra ZUMA-5 til norske forhold. Pasienter som i ZUMA-5 oppnådde forlenget OS som følge av re-behandling, vil kunne bidra til å forbedre de samlede effektdataene for axi-cel i studien. Dette kan føre til en overvurdering av effekten når den overføres til norsk praksis, hvor re-behandling ikke forventes.

Påfølgende behandling
Påfølgende behandling brukt i Gilead sin grunnanalyse er basert på behandlingssammensetningen fra SCHOLAR-5-studien, justert med innspill fra en norsk klinisk ekspert Gilead har konsultert. Den samme sammensetningen av påfølgende behandlinger og samme prosentandel av pasienter som gjennomgår påfølgende behandlingslinjer er brukt i både intervensjonsarmen og SoC-armen i grunnanalysen.
I ZUMA-5 var imidlertid sammensetningen av påfølgende behandling en annen enn det som er observert i SCHOLAR-5 og det som er modellert av Gilead. Ved siste datakutt var det 13 pasienter som hadde mottatt påfølgende behandling i ZUMA-5. Av disse var det to pasienter som hadde mottatt CAR-T behandling og seks pasienter som hadde mottatt et bispesifikt antistoff. Dette utgjør en betydelig andel av pasientene som har fått påfølgende behandling og disse behandlingsalternativene antas å ha vesentlig bedre effekt og er også vesentlig mer kostbare enn behandlingsalternativene fra SCHOLAR-5 som er benyttet i den helseøkonomiske modellen.
Medisinske fageksperter har imidlertid spilt inn at fordelingen av behandlingsalternativer som er benyttet i modellen er relativt representativ for norsk klinisk praksis. En av de rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer videre at det at pasientene i ZUMA-5 hadde mottatt så mange tidligere behandlingslinjer, reduserer effekten av påfølgende behandling. Dette skyldes at behandlingseffekten generelt avtar jo lenger ut i behandlingslinjene pasientene befinner seg, uavhengig av hvilken behandling som gis. DMP er enig i at det at pasientene i ZUMA-5 hadde mottatt mange tidligere behandlingslinjer bidrar til å minimere forskjellene i effekten av påfølgende behandling, men påpeker at det likevel kan ha en innvirkning på resultatene. Videre har en annen av de rekrutterte medisinske fagekspertene vurdert at fraværet av bispesifikke antistoffer og CAR-T-behandlinger (samt BTK- og PD-L1-hemmere) i norsk klinisk praksis kan føre til dårligere effekt av påfølgende behandling og dermed dårligere prognose for norske pasienter sammenlignet med pasientene i ZUMA-5.

DMP vurderer at det er mest hensiktsmessig å beholde påfølgende behandling som den er i modellen, da denne anses som relevant for aktuelle pasienter, men påpeker at den påfølgende behandlingen som ble gitt i ZUMA-5 med høy sannsynlighet har bedre effekt enn behandlingen som er lagt inn i den helseøkonomiske modellen. For norske pasienter kan dette føre til en overestimering av effekten av axi-cel på OS i analysen.

Påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen inkluderer 7 behandlingslinjer. Gilead valgte å anvende lik andel pasienter i begge behandlingsarmer for hver påfølgende behandlingslinje, på bakgrunn av begrenset datatilgang om behandlingsløp etter fjerdelinjebehandling. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget har vurdert påfølgende behandling modellert av Gilead å være rimelig representativ for norsk klinisk praksis. DMP velger derfor å beholde firma sitt valg av antall og fordeling av påfølgende behandling. Hvordan påfølgende behandling er implementert i modellen, herunder antakelser rundt behandlingsvarighet, vurderes i Kapittel 3.5.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger til grunn det samme som Gilead, men påpeker at effekten av axi-cel kan være overvurdert sammenlignet med norsk klinisk praksis. Dette skyldes både at en andel av pasientene i ZUMA-5 ble re-behandlet med axi-cel, noe som ikke forventes i norsk klinisk praksis, og at den påfølgende behandlingen som faktisk ble gitt i ZUMA-5 med høy sannsynlighet har bedre effekt enn den påfølgende behandlingen som benyttes i norsk klinisk praksis.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Dagens standardbehandling for pasienter med r/r FL etter tre tidligere behandlingslinjer er i stor grad tilpasset hver enkelt pasient ut i fra tidligere behandling, allmenntilstand og komorbiditeter. Gilead har basert oppbyggingen av komparatorarmen på den observasjonelle studien SCHOLAR-5 og justert behandlingsregimer og andeler basert på innspill fra klinisk ekspertise i Norge, se neste avsnitt.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Tabellen under viser de ulike komparatorregimene som benyttes i modellen, samt Gileads antakelser rundt behandlingsvarighet og andelen hvert regime utgjør av komparatorarmen. Grunnet manglende data er dosering basert på preparatomtalene til de relevante behandlingsregimene og relativ doseintensitet er antatt til 100 %.

Tabell 10: Behandlingsalternativer som utgjør komparator i analysen (SCHOLAR-5), dosering, behandlingsvarighet og antatt andel av pasientene per behandlingsregime (Kilde: Gilead).

Behandling	Behandlingsvarighet	Andel
Bendamustin + obinutuzumab + obinutuzumab vedlikeholdsbehandling	5,52 mnd. + 6 mnd. for vedlikeholds-behandlingen	6 %
Bendamustin + rituksimab	5,52 mnd.	10 %
CHOP + obinutuzumab + obinutuzumab vedlikeholdsbehandling	4,14 mnd. + 6 mnd. for vedlikeholds-behandlingen	4 %
CVP + obinutuzumab + obinutuzumab vedlikeholdsbehandling	5,52 mnd. + 6 mnd. for vedlikeholds-behandlingen	3 %
CVP + rituksimab + rituksimab vedlikeholdsbehandling	5,52 mnd. + 6 mnd. for vedlikeholds-behandlingen	3 %
Lenalidomid + rituksimab	11,04 mnd.	15 %
R-CHOP + rituksimab vedlikeholdsbehandling	5,52 mnd. + 6 mnd. for vedlikeholds-behandlingen	2 %
CVP	5,52 mnd.	10 %
IME + Rituksimab	1,38 mnd.	20 %
R-GemOx	3,68 mnd.	5 %
R-GDP	4,14 mnd.	2,5 %
R-EPOCH	5,52 mnd.	2,5 %
Lenalidomid + obinutuzumab + vedlikeholdsbehandling av begge	5,52 mnd. + 11,04 mnd. for vedlikeholds-behandlingen	10 %
Allogen stamcelletransplantasjon (SCT)	Engangsbehandling	5 %
Autolog SCT	Engangsbehandling	1 %

Påfølgende behandling
Når pasientene går inn i progresjonstilstanden, antas det at de mottar en serie av påfølgende behandlingslinjer. Tiden mellom de påfølgende behandlingslinjene er satt til 6 måneder, basert på median PFS for SoC, for å sikre at behandlingskostnadene ikke overvurderes. Gilead legger til en engangskostnad ved overgang til neste behandlingslinje. Påfølgende behandling, sammensetning og andeler er basert på SCHOLAR-5 og innspill fra kliniske eksperter. Denne består av de samme behandlingsregimene og andelene som i progresjonsfritt stadium (se tabellen over). Dosering, doseintensitet og behandlingslengde er også lik som før progresjon.

Gilead antar, basert på median OS fra SCHOLAR-5, maksimalt 7 påfølgende behandlinger, med et tidsrom mellom behandlingene på 6 måneder. De antar at 50 %, 30 %, 15 %, 8 %, 2,5 %, 1,5 % og 1 % av pasientene som progredierer mottar hhv. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 linjer påfølgende behandling. Sammensetning og andel pasienter som får påfølgende behandling, er identisk i de to behandlingsarmene.

3.5.3 DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene rekruttert til saken vurderer at de legemidlene som utgjør komparator, samt andelene de ulike legemidlene utgjør, er rimelig representativt for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. De vurderer imidlertid at andelen autolog SCT kan være noe høyere og andelen allogen SCT kan være noe lavere i norsk klinisk praksis. DMP velger derfor å justere fra 1 % og 5 % til 2 % og 4 % for hhv. autolog og allogen SCT.

Dosering
Gilead har ikke data fra SCHOLAR-5 på dosering for de aktuelle legemidlene, men baserer doseringen på informasjon fra preparatomtalene. DMP vurderer at dette er en akseptabel fremgangsmåte og legger til grunn de samme doseringene som er benyttet av Gilead.

Relativ doseintensitet (RDI)
Gilead har heller ikke spesifikke data for RDI og har derfor antatt at alle legemidlene administreres med 100 % RDI. Dette anses som lite klinisk plausibelt da aktuelle pasienter befinner seg langt ut i behandlingslinjene og at de fleste regimene inneholder cytostatika, hvor dosejusteringer ofte er nødvendig. DMP vurderer at RDI har begrenset innvirkning på analysen og i mangel av data som dokumenterer RDI for pasientene i SCHOLAR-5 legger DMP til grunn Gileads antagelse om en RDI på 100 %.

Behandlingslengde
Behandlingslengdene for de ulike behandlingsalternativene i komparatorarmen, i progresjonsfritt stadium og for påfølgende behandling, er hentet fra litteraturen, men med få unntak er kildene basert på behandling i tidligere linjer enn det som er aktuelt i denne analysen. Dette kan påvirke relevansen, da studier viser at behandlingseffekten og dermed behandlingslengden avtar jo lenger ut i behandlingslinjene man kommer. Imidlertid har Gilead begrenset varigheten av vedlikeholdsbehandlingene med CD20-antistoffer til 6 måneder, noe som bidrar til å begrense den gjennomsnittlige behandlingslengden i modellen.
De ulike behandlingene er indisert frem til progresjon, og de medisinske fagekspertene rekruttert til saken har bekreftet at behandling utover progresjon ikke forekommer i norsk klinisk praksis. Selv om behandlingslengdene i modellen overstiger median PFS, vurderer DMP at det er mer relevant å bruke gjennomsnittlig PFS for å validere kostnadene knyttet til progresjonsfri tilstand. Gjennomsnittlig PFS er beregnet til 9,6 måneder i modellen, og siden den vektede gjennomsnittlige behandlingslengden for komparatoren er 8,9 måneder, anser DMP behandlingslengdene benyttet av Gilead som akseptable.

Påfølgende behandling
DMP vurderer, basert på at nyttegevinsten for axi-cel utelukkende hentes ut i progresjonsfritt stadium, at det er rimelig å modellere påfølgende behandling likt for de to behandlingsarmene.

DMPs konklusjon om komparator
DMP vurderer at behandlingsalternativene og andelene av disse som utgjør komparatoren i modellen er rimelig representativ for norsk klinisk praksis, men har justert andelene for autolog og allogen SCT basert på innspill fra de medisinske fagekspertene. Videre anses dosering, RDI og behandlingslengde som akseptable til tross for enkelte begrensninger i klinisk relevans og datagrunnlaget.

3.6 Kliniske utfallsmål

Effekt og sikkerhet i den helseøkonomiske modellen for axi-cel er basert på resultater fra ZUMA-5 for pasienter med r/r FL som hadde mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer. Effekt for de ulike komparatorregimene som utgjør dagens standardbehandling for pasienter med r/r FL som har mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer er hentet fra SCHOLAR-5. Studiene og den indirekte sammenligningen som ligger til grunn for den relative effekten er presentert og vurdert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata (ZUMA-5) var 31.03.2024. Median oppfølgingstid var da 63,6 måneder.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt:

- Totaloverlevelse (OS)
- Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under. DMP vil også diskutere og vurdere primærendepunktet i ZUMA-5, objektiv responsrate (ORR), samt endepunktene responsvarighet (DOR) og tid til neste behandling (TTNT) som ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

3.6.1.1 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon
Ved siste datakutt (31.03.2024) i ZUMA-5, etter en median oppfølgingstid på 63,6 måneder, var [redacted] av 75 pasienter [redacted] %) døde. Median overlevelse var ikke nådd og estimert overlevelsesrate etter 5 år var [redacted] %. I den justerte SCHOLAR-5-populasjonen var median OS 32,2 måneder og estimert overlevelsesrate etter 5 år var 43,8 %. Resultater fra OS-analysen er presentert i Tabell 11 og KM-kurven i Figur 2.

Tabell 11: Resultater for OS fra ZUMA-5 (datakutt 31.03.2024) og den justerte SCHOLAR5-populasjonen (Kilde: Gilead)

	ZUMA-5 (n = 75)	**SCHOLAR-5, justert (n = 74)**
Hendelser, n (%)	[redacted]	37 (50)
Median OS, mnd. (95 % KI)	NE (NE - NE)	32,2 (12,5 - NE)
Hasard ratio, (95 % KI)	[redacted]	
Estimert 12 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	[redacted]	72,3 (58,4 – 86,1)
Estimert 36 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	[redacted]	49,7 (34,8 – 64,5)
Estimert 60 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	[redacted]	43,8 (28,0 – 59,6)

[redacted]

Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt var [redacted] % og 50 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen døde. Tabell 12 og Tabell 13 viser hvilke undersøkelser Gilead har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av totaloverlevelse utover den observerte studieperioden.

For å velge en passende parametrisk modell for framskrivning av totaloverlevelse (OS), har Gilead gjennomført en metodologisk vurdering basert på statistiske og kliniske kriterier. Vurderingen inkluderte en sammenligning av log-kumulativ hasard og Schoenfeld-residualer, samt evaluering av statistisk tilpasning (AIC/BIC) og visuell tilpasning til KM-data. Videre ble den kliniske plausibiliteten av de ulike parametriske modellene vurdert ved å sammenligne de parametriske hasardfunksjonene med

de glattede hasardplottene fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5. Gitt at [redacted] % av de inkluderte ZUMA-5-deltakerne var i live etter 60 måneder, og at en betydelig andel av populasjonen kan klassifiseres som langtidsoverlevere, ble modellens evne til å representere langtids klinisk plausibilitet prioritert fremfor optimal tilpasning til kortsiktig data. Til slutt ble langtids-ekstrapoleringer for totaloverlevelse validert mot historiske data og innspill fra lokale kliniske eksperter.

Basert på log-kumulative hasardplott og Schoenfeld-residualplott presentert i Appendiks 2, konkluderer Gilead med at antakelsen om proporsjonal hasard er brutt, og at individuelt tilpassede modeller bør vurderes. Gilead evaluerte tre klasser av modeller for OS: standard parametriske modeller (SPM), mixed cure models (MCM) og splinemodeller.

Tabell 12: Framskrivning av totaloverlevelse for axi-cel-armen i Gilead sin grunnanalyse (Kilde: Gilead)

Gilead sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelsen om proporsjonal hasard (PH) er brutt. Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre. OS for intervensjonsarmen ble modellert ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av 2-knuters hasard-spline 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.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2.

Tabell 13: Framskrivning av totaloverlevelse for SoC-armen i Gilead sin grunnanalyse (Kilde: Gilead)

Gilead sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelsen om proporsjonal hasard (PH) er brutt. Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre. OS for SoC-armen ble modellert ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-normal 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.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2.

Firmas framskrivning av OS i Axi-cel-armen

Gilead argumenterer for at SPM-kurvene undervurderer overlevelsen for axi-cel de første månedene av oppfølgingen, for deretter å overestimere overlevelsen for resten av oppfølgingen i studien. Videre fremhever Gilead at ingen av SPM-kurvene tilpasset axi-cel-armen ser ut til å fange den skarpe nedgangen i hasard (platået) ved slutten av oppfølgingen, og at de alle gir for pessimistiske langtidsframskrivninger.

Gilead anser det som hensiktsmessig å vurdere MCM som en metode for å modellere langtidsoverlevelsen, basert på Figur 2 som viser at OS-kurven har et platå. Basert på goodness-of-fit-statistikk AIC og BIC for de individuelt tilpassede MCM-ene, vurderer Gilead Gompertz og eksponentiell modell til å ha best tilpasning. Basert på visuell inspeksjon av KM-kurvene og MCM-kurvene for axi-cel, vurderer Gilead MCM-ene til å ikke klare fange endringene i hasardratene gjennom oppfølgingsperioden, samt at de modellerte kurasjonsandelene ikke viser tegn til konvergens. Gilead konkluderer med at MCM produserer mer plausible hasardrater sammenlignet med SPM, men at tilpasningen til KM-dataene er dårlig, spesielt for axi-cel. Gilead velger derfor å ikke bruke MCM til å ekstrapolere totaloverlevelse.

Basert på varierende hasardrater over tid observert i både ZUMA-5 og SCHOLAR-5 (se Appendiks 2), anser Gilead spline-modeller til være mer egnet enn SPM eller MCM. Gilead sammenlignet tre ulike typer spline-modeller (hasard, odds, normal) med opptil tre forskjellige knutepunkter. Gilead vurderer hasard-spline med 2 knutepunkter og odds-spline med 2 knutepunkter til å ha best tilpasning basert på AIC og BIC. Ut ifra de parametriske og glattede hasardratene for spline modeller, viser 2-knuters splines å fange den tidlige økningen i hasardraten etterfulgt av den skarpe nedgangen og konvergensen mot hasardraten for den generelle befolkningen, i motsetning til spline-modeller med ett knutepunkt som ikke fanger opp nedgangen. I tillegg viser firma til vurderingen av Yescarta 3L DLBCL der DMP har valgt å bruke 2-knuters spline-modell. Basert på dette har Gilead valgt å bruke 2-knuters hasard-splinemodell i deres grunnanalyse.

Firmas framskrivning av OS i SoC-armen
Gilead bruker den samme trinnvise tilnærmingen til å velge en passende parametrisk modell for grunnanalysen av SoC som de gjorde for axi-cel.

Basert på goodness-of-fit-statistikk for de individuelt tilpassede standard parametriske modellene for SoC, vurderer Gilead generalisert gamma som best tilpasset, men Gompertz og log-normal som nest og tredje best tilpasset, basert på AIC og BIC. Ved visuell tilpasning av KM-kurver og individuelt tilpassede standard parametriske modellkurver, vurderer Gilead alle tre modellene til å passe godt, men at Gompertz viser at hasardraten konvergerer til null, noe som ikke er plausibelt. Gilead sammenlignet de standard parametriske hasardratene med glattede hasardplott, og nevner at Gompertz, generalisert gamma, log-normal og log-logistisk funksjon fanger opp reduksjonen i hasardratene observert i SCHOLAR-5. Imidlertid nevner firma at det er en risiko for overtilpasning i den siste delen av kurvene, og velger derfor å validere ekstrapoleringen mot historiske data. Basert på visuell inspeksjon, AIC og BIC og plausibel ekstrapolering, velger Gilead å gå videre med generalisert gamma og log-normal.

MCM ble også vurdert, men fire av syv modeller konvergerte ikke. I tillegg ble spline-modeller vurdert. De viste god tilpasning til KM-dataene fra SCHOLAR-5, men Gilead vurderte at det var en risiko for overtilpasning i den senere delen av kurven, noe de mente kunne føre til for optimistiske langtids overlevelsesestimater. På bakgrunn av dette ble SPM foretrukket fremfor spline-modeller for ekstrapolering av SoC-armen.

Gilead validerte ekstrapoleringen med generalisert gamma og log-normal mot Kanters et al og Wasterlid et al (14, 15). De vurderte OS-ratene ved 8 år, der log-normal modellen ble ansett som den mest plausible for ekstrapolering av SoC OS i grunnanalysen, ettersom den ga et estimat som lå mellom verdiene rapportert av Kanters et al og Wasterlid et al.

[redacted]

Figur 3: Gileads valg av framskrivning av OS for SoC-armen og axi-cel armen: lognormal for Soc-armen og 2-knuters hasard-splinemodell for axi-cel armen

DMPs vurdering

De fleste pasienter med follikulært lymfom vil ved fjerdelinjebehandling ha en sykdom som er refraktær mot kjemoterapi ([redacted] % og 75 % av pasientene i hhv. ZUMA-5 og den justerte SCHOLAR-5-populasjonen var refraktære). Dette innebærer at sannsynligheten for å oppnå gode responser på kjemoimmunterapi er lavere. Studier viser også at både behandlingsvarighet og respons reduseres etter hver behandlingslinje. Generelt har pasienter med r/r FL få effektive behandlingsalternativer, og prognosen er dårlig etter tre tidligere behandlingslinjer.

Axi-cel representerer et betydelig fremskritt i behandlingen av r/r FL sammenlignet med dagens standardbehandling. Kliniske data, basert på en uankret indirekte sammenlikning, viser at overlevelsesraten etter 5 år er vesentlig høyere med axi-cel, med rundt [redacted] % av pasientene fortsatt i live, sammenlignet med omtrent 44 % for standardbehandling. Videre er progresjonsfri overlevelse (PFS) markant forbedret; median PFS for dagens standardbehandling lå på kun om lag 5 måneder for pasientene i den justerte SCHOLAR-5-populasjonen, mens median PFS for pasienter behandlet med axi-cel i ZUMA-5 var hele [redacted] måneder. Disse resultatene gir et optimistisk bilde av axi-cel som et potensielt paradigmeskifte i behandlingen av denne pasientgruppen.

Imidlertid er det, selv med en oppfølgingstid rundt 5 år, usikkerhet knyttet til langtidseffekten av axi-cel, særlig på grunn av sykdommens karakter. FL er generelt en mindre aggressiv sykdom, og pasienter kan ha et langvarig sykdomsforløp med perioder med stabil sykdom eller respons på behandling. Dette gjør det utfordrende å vurdere hvordan effekten av axi-cel vil utvikle seg over tid. De medisinske fagekspertene rekruttert til saken har spilt inn at det er vanskelig å estimere langtidseffekten av axi-cel for denne pasientgruppen og peker på at man trenger lenger oppfølgingstid for å redusere usikkerheten. Samtidig har fagekspertene fremhevet at for pasienter med POD24 eller pasienter som får diagnosen i ung alder, synes axi-cel å gi en forbedring i OS sammenlignet med dagens standardbehandling.

I tillegg medfører det enarmede studiedesignet i ZUMA-5 en iboende usikkerhet rundt den relative effekten mellom axi-cel og dagens standardbehandling, ettersom det ikke foreligger direkte

sammenlignende data fra en randomisert studie. DMP vurderer at behandlingseffekten basert på den vektede PS-analysen er usikker. DMP vurderer at det etter PS-vektingen gjenstår skjevhet i den indirekte sammenligningen som ikke kan kvantifiseres og som DMP samlet sett vurderer at kan være til fordel for axi-cel. Dette gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner om hvordan axi-cel presterer sammenlignet med dagens standardbehandling. I tillegg forsterkes usikkerheten ytterligere når resultatene må framskrives over tid, ettersom dette krever framskrivning av data fra både intervensjonsstudien og komparatorstudien, noe som øker kompleksiteten og den samlede usikkerheten. Selv om tilgjengelige data gir et lovende bilde av axi-cels potensial som et vesentlig fremskritt i behandlingen av aktuelle pasienter, er den relative nytten av axi-cel sammenlignet med dagens standardbehandling over tid fortsatt usikker.

DMPs framskrivning av OS

I den helseøkonomiske modellen fra Gilead er det mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, som vurderes positivt. DMP er enig med Gilead i at statistiske tester og grafiske presentasjoner tyder på at antakelsen om proporsjonale hasardrater er brutt, og at uavhengig modellering av OS er passende. DMP velger derfor i likhet med Gilead å modellere behandlingsarmene uavhengige av hverandre.

DMPs framskrivning av OS i axi-cel-armen

Gilead har valgt å benytte 2-knuters hasard-splinemodell i grunnanalysen, med begrunnelse i at denne modellen ga den beste visuelle tilpasningen. DMP er enig med Gilead i at SPM viser svak tilpasning til KM-dataene, og at SPM ser ut til å underestimere langsiktig OS. DMP har ikke vurdert tilpasningen av MCM. Det fremvoksende platået er for kort, og sensureringen er for høy til å kunne tilpasse MCM til KM-dataene på en pålitelig måte. Valget av splinemodeller er berettiget på grunn av endret mønster i log-kumulativt hasardplott.

Hasard 2-knuter og odds 2-knuter splinemodeller har den beste matematiske tilpasningen og nesten identisk visuell tilpasning, men gir ulike estimater for overlevelse på lengre sikt, der 2-knuter oddsmodellen er mest optimistisk. Medisinske fageksperter vurderer at det er svært vanskelig å estimere langtidseffekten av axi-cel. En av fagekspertene har påpekt at kurven for 2-knuters hasard-splinemodell kan være for optimistisk. Samtidig fremhever de at effekten av axi-cel er god, og at pasienter som oppnår komplett respons kan få en langt flatere kurve enn det som er vanlig for denne sykdommen.

Langtidsdata fra ZUMA-5 antyder at progresjonsraten avtar etter de første par årene. Likevel tilsier både biologien ved FL og erfaring fra andre legemiddelklasser at de fleste pasienter før eller siden får tilbakefall, selv etter gode initiale responser. DMP understreker derfor, i likhet med de medisinske fagekspertene, at langtidsoppfølging og real-world-data vil være avgjørende for å fastslå hvor stor andel som faktisk oppnår varig sykdomskontroll.

DMP har valgt 2-knuters hasard-splinemodell for hovedanalysen, da denne gir den beste matematiske og visuelle tilpasningen til tilgjengelige data. Ved bruk av denne modellen estimeres median OS til ca. 15 år (Figur 4). Medisinske fageksperter har imidlertid uttrykt usikkerhet om hvorvidt dette estimatet er for optimistisk og DMP har derfor inkludert en mer konservativ framskriving ved bruk av 1-knute oddsmodell i en viktig scenarioanalyse som illustrerer spennet av mulige utfall, gitt den betydelige usikkerheten knyttet til langtidseffekten av axi-cel. I dette scenarioet estimeres median OS i axi-cel armen til ca. 9 år. Til sammenligning er estimert median OS for standardbehandling i underkant av 3 år. DMP vurderer imidlertid at dette scenarioet er mindre klinisk plausibelt ettersom det innebærer at hasarden (risikoen for å dø) vil være høyere for axi-cel enn for SoC i en periode mellom år 5 og 20.

[redacted]

Figur 4: Ulike tilpasninger av framskrivning for totaloverlevelse for axi-cel-armen. (Kilde: Gilead)

DMPs framskrivning av OS i SoC-armen

Gilead valgte lognormal funksjon på grunn av ekstern validitet til tross for dårlig visuell og matematisk tilpasning. Dette står i kontrast til axi-cel-strategien der visuell tilpasning ble prioritert. En slik tilnærming maksimerer OS-gevinsten for axi-cel over tid, og er sannsynligvis ikke rimelig all den tid studiepopulasjonen er strengt selektert sammenlignet med en ekstern valid populasjon.

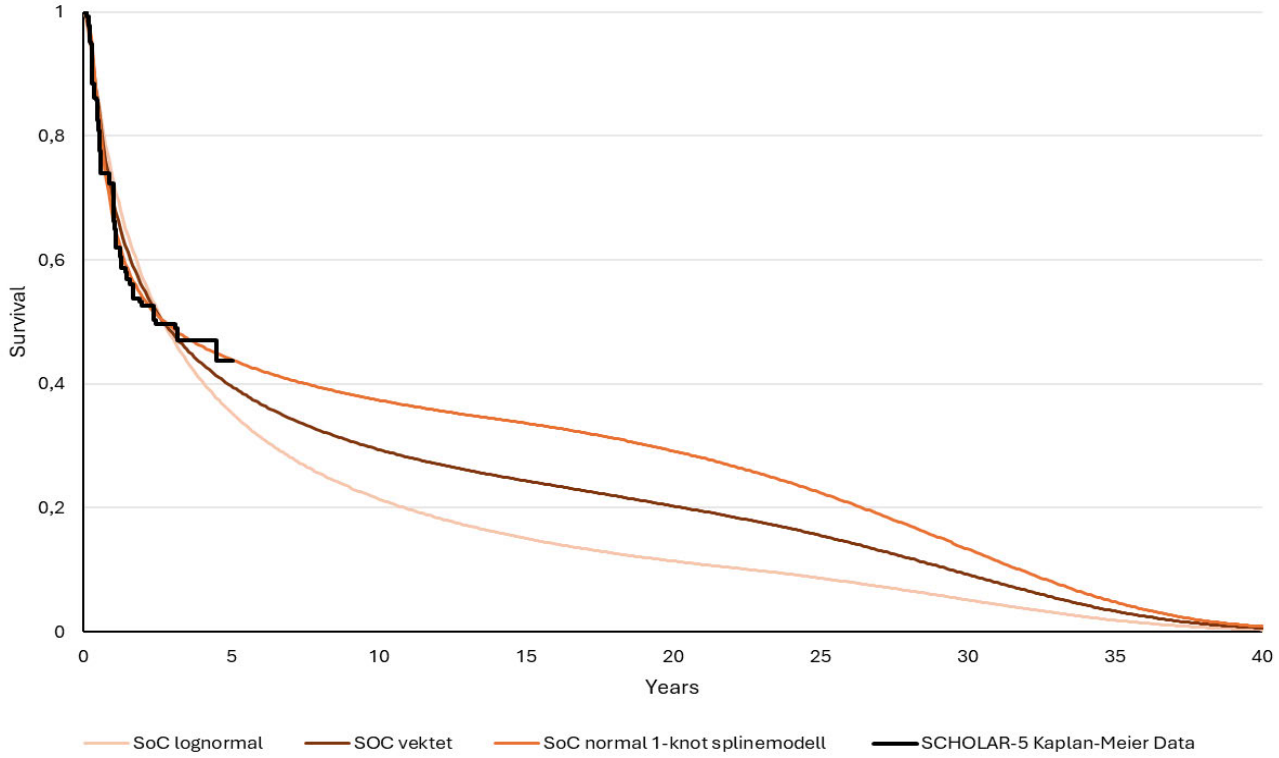
For konsistens med axi-cel-tilnærmingen vurderte DMP den matematiske og visuelle tilpasningen av SPM- og splinemodeller. Blant SPM har generalisert gamma den beste tilpasningen til SoC KM-data. Imidlertid gir en normal 1-knute normalmodell, som har den beste matematiske tilpasningen (dvs. laveste AIC og BIC) blant splinemodeller, mye bedre visuell tilpasning uten å endre langsiktige projeksjoner i særlig grad.

Gilead identifiserte to artikler, Wasterlid et al 2021 (14) og Kanters et al. 2023 (15), med langsiktige OS-data hos pasienter fra 4. linje med FL-behandling. Artikkelen av Wasterlid er til en viss grad relevant ettersom den inkluderer pasienter fra det svenske lymfomregisteret diagnostisert fra 2007 til 2014. Populasjonen er imidlertid eldre enn i ZUMA-5, det er bare 86 pasienter i 4. linje og det er ingen hendelser etter år 4. Videre er dataene fra Wasterlid eldre, i SCHOLAR-5 ble data fra 2014 til 2019 inkludert, og ettersom overlevelsen for FL har forbedret seg gradvis de siste årene gjennom tilgang til nye behandlinger, er det forventet at tid-til-hendelse-dataene fra Wasterlid-studien vil være mer pessimistiske. Studien av Kanters er en metaanalyse av studier som inkluderer ulike eksperimentelle behandlinger og SCT, og har en god utvalgsstørrelse. DMP har i tillegg vurdert flere retrospektive studier som dokumenterer overlevelse for pasienter med r/r FL. ReCORD-FL (11) er en retrospektiv observasjonell studie som, på lik linje med SCHOLAR-5, er utformet for å etablere en historisk kontroll som sammenligningsgrunnlag for enkeltarmede studier innenfor r/r FL. Studien ble gjennomført ved 10 sentre i Nord-Amerika og Europa og inklusjonskriteriene og pasientkarakteristika for inkluderte pasienter var også relativt sammenfallende med populasjonen i SCHOLAR-5. Behandlingsresultatene i ReCORD-FL var generelt relativt sammenlignbare med SCHOLAR-5, noe som også kommenteres i den publiserte SCHOLAR-5 artikkelen. Imidlertid er både den progresjonsfrie og den totale overlevelsen lenger i ReCORD-FL enn i de innsendte resultatene fra SCHOLAR-5 (se Tabell 14). Denne forskjellen kan skyldes at pasientpopulasjonen i ReCORD-FL er litt yngre (median alder ved indeks på 58 år, sammenlignet med 62 år i SCHOLAR-5) og en betydelig lengre historisk oppfølging

for pasientene i ReCORD-FL (median 9,3 år sammenlignet med 2,2 år i SCHOLAR-5). DMP har i tillegg identifisert en studie av Batlevi et al. fra 2020, som retrospektivt har analysert 1088 amerikanske pasienter fra én institusjon (16). Ingen av disse studiene er ideelle, men totalt sett viser de observerte OS-resultatene fra de største studiene av Kanters, Batlevi og Salles at ekstrapolering med både 1-knute normalmodell og lognormal kan være rimelig (Tabell 14).

Én av de medisinske fagekspertene rekruttert til saken har uttalt at framskrivingen av OS-data i SoC-armen kan være for optimistisk. Fageksperten begrunnet dette med at i SCHOLAR-5 er PFS null ved år 3, og den begrensede effekten av behandling i senere linjer og det faktum at ikke alle pasienter vil motta en neste behandlingslinje vil bidra til begrenset forventet OS for denne pasientgruppen. Imidlertid var det kun 40 % av pasientene i SCHOLAR-5-populasjonen som hadde fått tre tidligere behandlingslinjer, mens 60 % hadde fått ≥ 4 tidligere behandlingslinjer. Som tidligere nevnt avtar behandlingseffekten jo lenger ut i behandlingslinjene man kommer og i norsk klinisk praksis vil axi-cel hovedsakelig bli gitt i 4. behandlingslinje. Estimert PFS i SCHOLAR-5 kan dermed være noe underestimert i forhold til norsk klinisk praksis. I tillegg skiller PFS-resultatene fra SCHOLAR-5 seg ut fra andre sammenlignbare studier (11, 16, 17), med tydelig mer pessimistiske resultater.

DMP vurderer at lognormal funksjon har dårlig matematisk tilpasning, mens 1-knute normalmodell gir den beste matematiske og visuelle tilpasningen til KM-dataene. Framskrivning med 1-knute normalmodell kan imidlertid gi for optimistisk langtidsoverlevelse, samtidig som det også må tas med i betraktningen at pasientpopulasjonen i ZUMA-5 var svært selektert. Men dersom man velger framskriving med 1-knute normalmodell i SoC-armen og 2-knuter hasardmodell i axi-cel-armen, vil hasarden (risikoen for å dø) være høyere for axi-cel sammenlignet med SoC i perioden mellom 5 og 15 år. Dette vurderer DMP at ikke er klinisk plausibelt ettersom nyttegevinsten hentes ut i progresjonsfri tilstand. Ved å se til alle de identifiserte publiserte studiene på overlevelse for pasienter med r/r FL vurderer DMP at en fremgangsmåte der lognormal og 1-knute normalmodell vektes 1:1 gir en balansert tilnærming og velger derfor dette. Kurver for de to ulike framskrivningene, samt en OS-kurve som illustrerer en vekting av disse er vist i figuren under.



Figur 5: Ulike tilpasninger av framskrivning for totaloverlevelse for SoC-armen. (Kilde: Gilead)

Tabell 14 Sammenligning av OS-ekstrapolering i SoC-armen med data fra litteraturen

Landmark	**Wästerlid et al (2021) 4L+ FL**	**Kanters et al (2023) 4L+ FL**	Batlevi et al (2020) 4th line:	Batlevi et al (2020) 5th line:	Batlevi et al (2020) 6th line:	***Batlevi weighed by line (40:33:27)***	Salles et al (2022), 4th line	Salles et al (2022), 5th line	Salles et al (2022), 6th line	***Salles weighted by line (40:33:27)***	**Spline normal 1 knot**	**Log-normal (SPM)**
1 year	~51 %	~65%	85 %	78 %	76 %	***80 %***	87 %	84 %	69 %	***81 %***	66%	72 %
2 years	42 %	59 %	70 %	60 %	49 %	***61 %***	74 %	62 %	54 %	***65 %***	54%	57 %
3 years	~38 %	~55%	62 %	50 %	41 %	***52 %***	65 %	54 %	37 %	***54 %***	49%	47 %
4 years	31 %	~48%	55 %	44 %	40 %	***47 %***	57 %	43 %	33 %	***46 %***	46%	40 %
5 years	31 %	~44%	51 %	43 %	36 %	***44 %***	51 %	36 %	20 %	***38 %***	44%	35 %
6 years	31 %	~40%	49 %	39 %	32 %	***41 %***	46 %	33 %	14 %	***33 %***	42%	31 %
7 years	31 %	~37%	46 %	36 %	32 %	***39 %***	46 %	26 %	14 %	***31 %***	41%	28 %
8 years	~16 %	~35%	41 %	36 %	32 %	***37 %***	43 %	20 %	14 %	***28 %***	39%	25 %
9 years	-	-					40 %	20 %	14 %	***26 %***	38%	23 %
10 years	-	-					37 %	20 %	14 %	***25 %***	37%	21 %

Oppsummert, er det betydelig usikkerhet knyttet til framskrivingen av OS for både axi-cel-armen og SoC-armen da oppfølgingstiden fra både SCHOLAR-5 og ZUMA-5 er begrenset. I ZUMA-5 er median OS ikke nådd, noe som gjør det usikkert i hvilken grad effekten vil vedvare over lengre tid, særlig fordi pasienter med FL kan oppleve sene tilbakefall.
Sammenligningen med dagens standardbehandling kompliseres ytterligere av at SCHOLAR-5 bygger på eldre data, mens overlevelsen for r/r FL-pasienter generelt har forbedret seg de siste ti årene. Pasientene i ZUMA-5 var relativt sett friskere og mer selekterte enn pasientene i SCHOLAR-5 og enn den totale r/r FL-populasjonen i klinisk praksis. Selv om ZUMA-5-populasjonen i hovedsak er representativ for norske pasienter aktuelle for axi-cel, vurderer DMP at de strenge kravene til organfunksjon i ZUMA-5 gjør at disse pasientene sannsynligvis var friskere enn det som kan forventes i norsk klinisk praksis.

På bakgrunn av dette vurderer DMP at det er nødvendig å belyse ulike scenarioer for framskriving av overlevelse i de to armene. Ulike mulige framskrivinger nevnt ovenfor er illustrert i figuren under.

[redacted]

Mørk grønn vs. rød kurve:
DMPs hovedanalyse der 2-knuter hasardmodell er valgt i axi-cel-armen og lognormal og 1-knute normalmodell er vektet 1:1 i SoC-armen. I dette scenarioet er nyttegevinsten på 3,53 QALYs i DMPs modell.
Mørk grønn vs. lilla kurve:
DMP vurderer dette som et klinisk plausibelt scenario og dette er det scenarioet med best statistisk tilpasning til KM-data for begge armene. Scenarioet representerer en optimistisk framskriving for begge armer. I dette scenarioet er nyttegevinsten på 2,76 QALYs i DMPs modell.
Lys grønn vs. rød kurve:
DMP velger å fremheve dette scenarioet for å illustrere spennet av mulige utfall over tid gitt den store usikkerheten knyttet til langtidseffekten av axi-cel. Dette er det scenarioet illustrerer en mer pessimistisk framskriving for axi-cel. I dette scenarioet er nyttegevinsten på 2,53 QALYs i DMPs modell.
Lys grønn vs. oransje kurve:
DMP vurderer dette som et klinisk plausibelt scenario der en mer pessimistisk framskriving er valgt for begge armer. I dette scenarioet er nyttegevinsten på 3,31 QALYs i DMPs modell.
Mørk grønn vs. oransje kurve:
Gileads grunnanalyse er det mest optimistiske scenarioet i denne figuren og DMP vurder at valget av 2-knuter hasardmodell i axi-cel-armen og lognormal i SoC-armen sannsynligvis vil overvurdere den relative effekten av axi-cel. I dette scenarioet er nyttegevinsten på 4,31 QALYs i DMPs modell.
Lys grønn vs. lilla kurve:
Det mest pessimistiske scenarioet, der 1-knute oddsmodell er benyttet i axi-cel armen og 1-knute normalmodell er benyttet i SoC-armen, fremstår som lite klinisk plausibelt. DMP vurderer at dette scenarioet vil undervurdere den relative effekten av axi-cel. I dette scenarioet er nyttegevinsten på 1,76 QALYs i DMPs modell.

DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse
DMP legger, i likhet med Gilead, til grunn 2-knuters hasardmodell i axi-cel armen, men endrer fra lognormal til et vektet gjennomsnitt (1:1) av 1-knute normalmodell og lognormal i SoC-armen. DMP påpeker at det er stor usikkerhet knyttet til framskrivingen av overlevelse i begge armer og viser i ulike scenarioer bredden av denne usikkerheten.

3.6.1.2 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt (2024) i ZUMA-5, etter en median oppfølgingstid på 63,6 måneder, hadde [redacted] av 75 pasienter ([redacted] %) opplevd sykdomsprogresjon eller dødsfall. Median progresjonsfri overlevelse var [redacted] måneder (95 % [redacted] og PFS-raten etter 5 år var [redacted] %. Til sammenligning var median PFS for den justerte SCHOLAR-5-populasjonen 4,8 måneder og PFS-raten etter 12 måneder var 39,2 %. Til forskjell fra resultatene for OS, er resultatene for PFS basert på kun 50 pasienter fra SCHOLAR-5. Dette skyldes at data fra DELTA-studien, som utgjør en subkohort i SCHOLAR-5, ikke inkluderte PFS-resultater. Som følge av dette er DELTA-subkohorten ekskludert fra analysen av PFS, noe som reduserer det totale antallet pasienter som informerer PFS-resultatene. Resultater for PFS er presentert i Tabell 15 og KM-kurven i Figur 5.

Tabell 15: Resultater for PFS fra ZUMA-5 (datakutt 31.03.2024) og den justerte SCHOLAR-5-populasjonen (Kilde: Gilead)

PFS	ZUMA-5 (n = 75)	SCHOLAR-5, justert (n = 50)
Hendelser, n (%)	[redacted]	31 (63)
Median PFS, mnd. (95 % KI)	[redacted]	4,8 (2,2 – 13,0)
Hasard ratio, (95 % KI)	[redacted]	
Estimert 12 mnd. PFS, % (95 % KI)	[redacted]	39,2 (20,3 – 58,1)
Estimert 36 mnd. PFS, % (95 % KI)	[redacted]	NE (NE - NE)
Estimert 60 mnd. PFS, % (95 % KI)	[redacted]	NE (NE - NE)

[redacted]

Figur 7: KM-data for PFS fra ZUMA-5, datakutt 31.03.2024, og justerte resultater fra SCHOLAR-5 (n=50) (Kilde: Gilead)

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Firmas framskrivning av PFS i axi-cel-armen

Gilead bruker den samme trinnvise tilnærmingen som for OS til å velge en passende parametrisk modell for PFS. Firma vurderer standard parametriske modeller (SPM) til å gi rimelig statistisk og visuell tilpasning samt plausible ekstrapoleringer. Videre understøttes dette av de medisinske fagekspertene som Gilead har vært i kontakt med, som påpeker at klinisk kur enda ikke er fullt etablert i indolent follikulært lymfom. Basert på log-kumulative hasardplott og Schoenfeld residualer, konkluderer de med at det ikke er grunnlag for å forkaste antakelsen om proporsjonale hasardrater. Likevel, med tanke på at behandlingseffekten for axi-cel sannsynligvis ikke er konstant over hele tidsperioden for analysen, vurderer firma kun uavhengige modelltilpasninger.

Gilead vurderer lognormal til å ha best modelltilpasning basert på AIC og BIC. Basert på visuell tilpasning konkluderer Gilead med at eksponentiell, Weibull og gamma gir dårlig tilpasning, ettersom de gir for pessimistiske langtids PFS-kurver. Derimot anser Gilead loglogistisk og lognormal å gi bedre tilpasninger med de observerte dataene, men at de fortsatt er pessimistiske mot slutten av oppfølgingen i ZUMA-5. Firma vurderer at Gompertz gir en rimelig tilpasning til KM-dataene, men påpeker at den antatte risikoen konverterer til null. Generalisert gamma fremstår derimot å gi en god balanse mellom modelltilpasning til KM-data og plausibel langtidsekstrapolering av PFS. Ifølge de parametriske og glattede hasardratene, vurderer Gilead generalisert gamma og Gompertz som de mest plausible modellene for ekstrapolering av PFS for axi-cel. Basert på dette velger Gilead å bruke generalisert gamma for axi-cel.

Tabell 16: Framskrivning av progresjonsfri overlevelse av Axi-cel-armen i Gilead sin grunnanalyse (Kilde: Gilead).

Gilead sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelsen om proporsjonal hasard (PH) er brutt. Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert 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.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2.

Firmas framskrivning av PFS i SoC-armen

Gilead har gjort samme vurdering av standard parametrisk modell og uavhengig modelltilpasning for PFS av SoC som for PFS av axi-cel. Gitt fullstendigheten av PFS data for SoC, ble tilpasningen til KM-data prioritert over langsiktig plausibilitet. Gilead valgte eksponentiell modell ettersom den har best modelltilpasning basert på AIC og BIC, rimelig hazardratemønster, og lignende visuell tilpasning til andre funksjoner.

Tabell 17: Framskrivning av progresjonsfri overlevelse av SoC-armen i Gilead sin grunnanalyse (Kilde: Gilead)

Gilead sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelsen om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponentiell 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.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2.

[redacted]

Figur 8: Firmas valg av framskrivning av PFS for SoC-armen og axi-cel armen: eksponentiell for SoC-armen og generalisert gamma for axi-cel armen.

DMPs vurdering

Den indirekte sammenligningen mellom ZUMA-5 og SCHOLAR-5 antyder at axi-cel gir en vesentlig forlenget PFS sammenlignet med standardbehandling. Median PFS er [redacted] ganger lenger i ZUMA–5 sammenlignet med for den justerte SCHOLAR–5–populasjonen (hhv. [redacted] og 4,8 mnd.). PFS i SCHOLAR-5 fremstår som vesentlig mer pessimistisk/dårligere i SCHOLAR-5 kohorten som er inkludert i denne metodevurderingen sammenlignet med andre publiserte lignende observasjonelle studier. Direkte sammenligninger mellom pasientkohorter kan være utfordrende og bør tolkes med forsiktighet, men de samme utfordringene som ligger i sammenligning av SCHOLAR-5 med lignende observasjonsstudier vil også gjelde for sammenligningen av SCHOLAR-5 og ZUMA-5. Videre kan PS-vektingen bare justere for kjente og målte variabler og kan derfor ikke eliminere disse utfordringene fullstendig.

Det er imidlertid verdt å merke seg at selv om PFS resultatene fra andre sammenlignbare studier fremstår som bedre enn for SCHOLAR-5, så er effekten av axi-cel langt bedre enn det som tidligere er observert med standardbehandling. Videre har de medisinske fagekspertene spilt inn at PFS i SoC-armen virker representativt for norsk klinisk praksis. Samtidig er det viktig å påpeke at det som er representativt for norsk klinisk praksis sannsynligvis ikke er representativt for den sterkt selekterte studiepopulasjonen.

Framskrivning av PFS

Log-kumulativt hasardplott viser at kurver først konvergerer og deretter divergerer, og at proporsjonalitet av hasarder ikke kan antas. Den forskjellige virkningsmekanismen til axi-cel impliserer også at antagelsen om konstant behandlingseffekt ikke er plausibel. DMP er enig i at uavhengig ekstrapolering per behandlingsarm er fornuftig.

DMPs framskrivning av PFS i axi-cel-armen

DMP vurderer SPM til å gi rimelige statistiske og visuelle tilpasninger, i likhet med Gilead, og vurderer derfor SPM som plausibel. Av pragmatiske årsaker ble splinemodeller, til tross for at de ga en

tilsvarende visuell tilpasning, ikke vurdert. Basert på AIC/BIC vurderer DMP Gompertz, lognormal og generalisert gamma til å gi den beste modelltilpasningen. Ved visuell inspeksjon vurderer DMP Gompertz til å være for optimistisk ettersom kurven antar at hasardsratene konvergerer til null. Ved visuell inspeksjon av parametriske og glattede hasardrater gir både lognormal og generalisert gamma en god visuell tilpasning. Blant disse viser generalisert gamma et klart bedre samsvar med KM-kurven enn lognormal, med unntak av halen der lognormal følger den nærmere. Gitt at halen kun har 4 pasienter som fortsatt er progresjonsfrie, er det mer objektivt å fokusere på den totale tilpasningen til KM-dataene. DMP er enig i at generalisert gamma har den beste interne validiteten.

DMPs framskrivning av PFS i SoC-armen
DMP vurderer log-normal og eksponentiell funksjon til å ha best modelltilpasning basert på AIC, tett fulgt av Gompertz, Weibull og Gamma. Ved visuell inspeksjon er det ingen tydelig forskjell i modelltilpasning mellom SPMene, der alle følger KM-kurvene svært tett. Basert på AIC/BIC har eksponentiell funksjon den beste verdien, der den følger KM-dataene tett, og har en god tilpasning til glattede hasardrater. DMP velger derfor å benytte eksponentiell funksjon ved ekstrapoleringen i likhet med Gilead.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS
Basert på statistisk og visuell tilpasning til studiedata, samt klinikerinnspill, legger DMP, i likhet med Gilead, til grunn generalisert gamma i axi-cel-armen og eksponentiell i SoC-armen.

3.6.1.3 Responsrate, responsvarighet og tid til neste behandling

Andelen pasienter som responderte på behandling med axi-cel var [redacted] %, og [redacted] % av pasientene oppnådde komplett respons. For pasientene i den justerte SCHOLAR-5-populasjonen var responsraten 41,6 % og det var 21,8 % av pasientene som oppnådde komplett respons. Median responsvarighet var [redacted] måneder for pasienter med respons på axi-cel. Beregning av responsvarighet for den justerte SCHOLAR-5-populasjonen er basert på kun 22 pasienter, med en median responsvarighet på 13 måneder. Resultater for respons og KM-kurven for responsvarighet er presentert i hhv. Tabell 18 og i Figur 7.

Tabell 18: Resultater for respons, DOR og TTNT fra ZUMA-5 (datakutt 31.03.2024) og den justerte SCHOLAR-5-populasjonen (Kilde: Gilead)

Responsrater	**ZUMA-5 (n = 75)**	**SCHOLAR-5, justert (n = 74)**
Respons (ORR), n (%)	[redacted]	31 (41,6)
Komplett respons (CR)	[redacted]	16 (21,8)
Delvis respons (PR)	[redacted]	15 (19,8)
Stabil sykdom (SD)	[redacted]	8 (11,5)
Progressiv sykdom (PD)	[redacted]	18 (24,5)
Ikke vurdert	[redacted]	0 (0)
Responsvarighet (DOR)	**ZUMA-5 (n = 75)**	**SCHOLAR-5, justert (n = 22)**
Median responsvarighet, mnd. (95 % KI)	[redacted]	13,0 (5,2 – NE)
Hasard ratio, (95 % KI)	[redacted]	
Tid til neste behandling (TTNT)	**ZUMA-5 (n = 75)**	**SCHOLAR-5, justert (n = 74)**
Median TTNT, mnd. (95 % KI)	[redacted]	16,4 (6,0 – NE)

Hasard ratio, (95 % KI)	[redacted]	
Estimert 60 mnd. TTNT, % (95 % KI)	[redacted]	40,0 (25,0 – 55,1)

[redacted]

Figur 9: KM-data for TTNT fra ZUMA-5, datakutt 31.03.2024 og den justerte SCHOLAR-5-populasjonen (n = 74) (Kilde: Gilead)

DMPs vurdering

Responsratene for axi-cel fra ZUMA-5 var vesentlig bedre enn for standardbehandling fra SCHOLAR-5. Hele [redacted] % av pasientene i ZUMA-5 responderte på behandlingen og [redacted] % fikk komplett respons. I SCHOLAR-5 var det til sammenligning 42 % som responderte på behandling og 22 % som fikk komplett respons. Varigheten av responsen var også vesentlig lenger for axi-cel sammenlignet med standardbehandling. I ZUMA-5 var median responsvarighet [redacted] år, mens median responsvarighet for standardbehandling i SCHOLAR-5 var 1,1 år. Forskjellen i tid til neste behandling (TTNT) var imidlertid mer beskjeden enn for de andre tid-til-hendelse-endepunktene. Dette kan skyldes at TTNT refererer til tiden fra oppstart av en behandling til pasienten starter neste behandling, uavhengig av sykdomsprogresjon eller død. Dette målet inkluderer ikke bare klinisk progresjon, men også andre faktorer som behandlingsvalg, pasientpreferanser, eller beslutninger fra behandlende lege. Dette medfører at TTNT kan være mindre sensitiv for forskjeller i behandlingseffekt mellom armene. En mindre forskjell mellom armene for TTNT kan antyde en lavere kostnadseffektiviteten av axi-cel

sammenlignet med standardbehandling, fordi den reduserer den økonomiske fordelen ved å utsette behovet for neste behandling. TTNT ble imidlertid ikke anvendt direkte i den økonomiske modellen

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetsprofilen for axi-cel i behandling av r/r FL er i stor grad sammenlignbar med det som er kjent for andre CAR T-celleterapier og for axi-cel i tidligere indikasjoner (13). De viktigste bivirkningene var CRS, nevrotoksisitet, cytopenier, infeksjoner og hypogammaglobulinemi. Generelt er disse bivirkningene reversible; de kan enten behandles eller de har et selvbegrensende forløp. I ZUMA-5 ble det observert en lavere forekomst av cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og nevrologisk toksistitet (både generelt og av grad 3 eller høyere) sammenlignet med pasienter med mer aggressive lymfomer, noe som kan skyldes den mindre aggressive sykdomstypen samt økt klinisk erfaring med håndtering av disse bivirkningene.

Sikkerhetsdata fra ZUMA-5 (datakutt 31.03.2021 med median oppfølgingstid på 25,9 måneder (13)) viste at de mest signifikante og hyppigste bivirkningene var CRS (77 %), infeksjoner (59 %) og encefalopati (47 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 45 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderte encefalopati (16 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (12 %), CRS (12 %) og bakterieinfeksjon (5 %).

De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte encefalopati (14 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (11 %), CRS (6 %) og bakterieinfeksjon (5 %).

De vanligste hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte lymfopeni (99 %), leukopeni (94 %), nøytropeni (92 %), trombocytopeni (34 %) og anemi (33 %).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra ZUMA-5 for axi-cel armen, og fra produktinformasjon og kliniske studier for SoC-armen, de samlede uønskede hendelsene ble beregnet som et vektet gjennomsnitt basert på markedsandeler fra SCHOLAR-5. De uønskede hendelser som ble inkludert var de av grad 3 eller høyere (Tabell 19). Gilead har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser som et engangstrekk i QALY-beregningen i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. Gilead har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5. For axi-cel er kun nyttetap og kostnader fra langvarige uønskede medisinske hendelser (hypogammaglobulinemi) inkludert, da kortvarige uønskede hendelser antas å bli behandlet under initial sykehusinnleggelse. Dette forhindrer dobbeltberegning av kostnader, da initial sykehusinnleggelse inngår i den totale behandlingskostnader for axi-cel.

Tabell 19: Uønskede medisinske hendelser av grad ≥3.

Uønskede medisinske hendelser	Axi-cel (ZUMA-5 data)	SoC (vektet gjennomsnitt)
Anemi	22.6%	2.1%
Afasi	2.4%	0.0%
CAR T Cytokin-frigjøringssyndrom	6.5%	0.0%
Forvirringstilstand	4.8%	0.0%
Nedsatt appetitt	1.6%	0.1%
Diaré	0.0%	1.5%
Encefalopati	8.1%	0.0%
Fatigue	0.8%	0.1%
Hodepine	1.6%	0.0%
Hypokalsemi	2.4%	0.0%
Hypogammaglobulinemi	1.0%	0.0%
Hypokalemi	2.4%	0.0%
Hypofosfatemi	10.5%	0.0%
Hypotensjon	2.4%	0.3%
Hypoksi	6.5%	0.0%
Infusjonsrelatert reaksjon	0.0%	3.1%
Leukopeni	13.7%	5.4%
Kvalme	0.0%	0.6%
Nøytropeni	35.5%	31.5%
Nevrotoksisitet	15.3%	0.3%
Smerte	0.8%	0.0%
Pneumoni	6.5%	3.9%
Pyreksi	7.3%	1.7%
Sinustakykardi	1.6%	0.2%
Trombocytopeni	16.1%	3.0%
Tremor	0.8%	0.0%
Oppkast	0.8%	0.8%

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til axi-cel 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.

En direkte sammenligning mellom sikkerhetsprofilen til axi-cel og dagens standardbehandling er utfordrende, da det ikke foreligger data fra en randomisert kontrollert studie. CAR-T-celleterapier, inkludert axi-cel, har en distinkt sikkerhetsprofil som skiller seg betydelig fra standardbehandling, med cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og nevrologiske hendelser (NEs) som de mest fremtredende bivirkningene. Disse bivirkningene kan være alvorlige og i noen tilfeller livstruende, men økt klinisk erfaring og forbedrede rutiner for håndtering har bidratt til å redusere andelen alvorlige tilfeller.

De medisinske fagekspertene som er rekruttert til saken har imidlertid spilt inn at sammenlignet med standardbehandling har axi-cel en høyere akutt toksisitet som kan være alvorlig. Videre erfarer

fagekspertene at det kan være stor variasjon blant pasientene som mottar CAR-T behandling; der noen pasienter har få plager og god toleranse for CAR-T, kan andre ha langvarige, vedvarende plager som medfører hyppig behov for kontakt med sykehuset.

Gilead har antatt at alle bivirkninger, unntatt hypogammaglobulinemi, behandles under den initiale innleggelsen ved CAR-T behandling og har derfor ikke inkludert kostnader knyttet til bivirkninger. DMP vurderer at denne antakelsen underestimerer de totale kostnadene, da bivirkninger også medfører kostnader utover sykehusinnleggelse. I tillegg har de medisinske fagekspertene gitt innspill på at pasienter som opplever grad ≥3 CRS eller ICANS vil behøve innleggelse ved intensivavdeling. Selv om et slikt opphold på intensivavdeling oftest vil være kortvarig, er det forventet at disse pasientene får et lengre sykehusopphold sammenlignet med pasienter som ikke opplever alvorlige bivirkninger. Videre bemerker DMP at det også vil forekomme kostnader knyttet til bivirkninger av lavere grad enn 3, da spesielt CRS hvor tocilizumab også gis til pasienter ved grad 1 og 2 (18). På bakgrunn av dette vurderer DMP at kostnadene trolig er underestimert på flere punkter. Derfor anses inkludering av bivirkninger fra ZUMA-5 som en rimelig justering, selv om dette kan medføre en overestimering av sykehusinnleggelser knyttet til bivirkninger. DMP inkluderer kostnader knyttet til bivirkninger i den helseøkonomiske modellen, basert på data fra ZUMA-5.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Gilead, men inkluderer kostnader knyttet til grad ≥ 3 bivirkninger av axi-cel i modellen i tråd med pasientandelene som opplevde bivirkningene i ZUMA-5.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 3.
Ettersom livkvalitetsdata ikke ble samlet inn i ZUMA-5- eller SCHOLAR-5-studiene, har Gilead gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante HRQoL-data (se kapittel 2.1). Gilead påpeker at det systematiske litteratursøket viste at de fleste studier om livskvalitet innen iNHL fokuserte på behandlingsspesifikke nytteverdier, snarere enn helsetilstandsnytteverdier. To kilder, hhv. Wild et al (19) og Pettengell et al (20), rapporterte helsetilstandsnytteverdier for iNHL, før og etter progresjon, basert på en studie med EQ-5D data fra 222 pasienter i Storbritannia med histologisk bekreftet FL. Den systematiske litteraturgjennomgangen som ble utført av Gilead identifiserte totalt 2781 artikler fra elektroniske databaser, der 25 av artiklene ble inkludert i den kvalitative analysen. Ettersom de identifiserte studiene i SLR hovedsakelig fokuserte på behandlingsspesifikke nyttevekter fremfor nyttevekter for helsetilstand, valgte Gilead å benytte nyttevekter fra studiene Wild et al. og Pettengell et al. i stedet for nyttevektene fra de 25 artiklene.

Innsendt helseøkonomisk modell

På grunn av mangel på kilder til spesifikke nytteverdier for pasienter som har gjennomgått tre eller flere tidligere systemiske behandlinger (4L+), ble en nytteverdi for PFS på 0,805 brukt i modellen, basert på andrelinjebehandling med komplett respons fra studien av Wild et al. For pasienter med progrediert sykdom, ble ulike nytteverdier brukt avhengig av om pasientene var på behandling (0,62) eller av behandling (0,736). For å inkludere nytteverdier for pasienter med progrediert sykdom i modellen, ble det beregnet en samlet vektet gjennomsnittlig nytteverdi som kombinerer perioder med og uten behandling. Denne gjennomsnittlige nytteverdien ble deretter anvendt én gang når pasientene gikk inn i PD-fasen.

Gilead beregnet nyttevekten for PFS basert på en aggregering av tre helsetilstander: PR til terapi (HS3), remisjon/full respons til terapi (HS4) og sykdomsfri tilstand (HS5). Denne aggregeringen resulterte i en nyttevekt på 0,805. For PD uten behandling ble nyttevekten utledet ved å kombinere helsetilstandene "aktiv sykdom: nylig diagnostisert" (HS1) og "aktiv sykdom: tilbakefall" (HS2), hvilket ga en samlet nyttevekt på 0,736. Når det gjelder PD med behandling, ble nyttevekten basert på helsetilstanden "aktiv sykdom: tilbakefall" (HS2), som resulterte i en nyttevekt på 0,62 (Tabell 20).

Tabell 20: Nyttevekter med pasienter fordelt på fem mulige helsetilstander, sendt inn av Gilead etter forespørsel fra DMP om mer informasjon om innhenting av nyttevekter brukt i grunnanalyse. (Kilde:(21) og Gilead)

Disease state	n	Mean (SD) [SE]	Minimum Range	Maximum Range
Active disease: newly diagnosed (HS1)	50	0.83 (0.22) [0.03]	-0.24	1
Active disease: relapsed (HS2)	33	0.62 (0.32) [0.06]	-0.08	1
PR to therapy (HS3)	39	0.77 (0.21) [0.03]	0.02	1
Remission/full response to therapy (HS4)	66	0.79 (0.23) [0.03]	-0.08	1
Disease free (HS5)	27	0.88 (0.15) [0.03]	0.49	1

Når det gjelder behandlingslinjene for nyttevektene som Gilead har hentet fra Wild et al-. og Pettengell et al., var det ikke tydelig i innsendt dokumentasjon hvilken behandlingslinje disse pasientene tilhørte. Etter forespørsel fra DMP om nærmere detaljer knyttet til behandlingslinjen pasientene i studien Wild et al. tilhører, henviser Gilead til rapporten «Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation» av Papaioannou et al. (21). Gilead har beregnet gjennomsnittlig behandlingslinje for de aggregerte helsetilstandene basert på informasjon i Tabell 21 og Tabell 22.

Tabell 21: Gjennomsnittlig behandlingslinje for aggregert helsestadier basert på Tabell 22. (Kilde: Gilead)

Line of chemotherapy	*PF state*	*PD state off tx*	*PD state on Tx*
	HS3-5	*HS1-2*	*HS2*
1L	*15%*	*57%*	*21%*
2L	*43%*	*10%*	*18%*
3L	*19%*	*11%*	*21%*
4L	*11%*	*14%*	*27%*
5L	*6%*	*3%*	*6%*
6L	*6%*	*4%*	*9%*
7L	*1%*	*0%*	*0%*
SumTotal	***100%***	***100%***	***100%***

Tabell 22: Behandlingslinjer for de ulike helsestadiene (Kilde: Gilead)

Cumulative Line of chemotherapy	PF state HS3-5	PD state off tx HS1-2	PD state on Tx HS2
1L+	100%	100%	100%
2L+	85%	43%	79%
3L+	43%	33%	62%
4L+	24%	22%	41%
5L+	13%	7%	15%
6L+	7%	4%	9%
7L+	1%	0%	0%

Videre har Gilead beregnet aldersspesifikk nytteverdi i modellen ved bruk av formelen fra Ara og Brazier (22):

$$(0.958459 + (0.000173 * age) + (-0.000034 * age2))$$

Modellen har tre helsestadier hvor det er benyttet nyttevekter. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

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

Grunnanalysen bruker følgende nyttevekter:

Tabell 23: Estimerte nyttevekter for progresjonsfri og progrediert sykdom (Kilde: Gilead)

Progresjonsstatus	Estimert nyttevekt
Progresjonsfri sykdom	0,805
Progrediert sykdom, på behandling	0,62
Progrediert sykdom, av behandling	0,736

Uønskede hendelser

Nytteverditap som følge av uønskede hendelser er hentet av Gilead fra tidligere helseøkonomiske vurderinger (HTA) og relevant litteratur. Disse er anvendt i modellen basert på forventet varighet for hver enkelt bivirkning, slik dette er rapportert i tidligere HTA-innsendelser. For axi-cel er det kun nytteverditapet knyttet til hypogammaglobulinemi som er inkludert, da dette anses som en langtidsbivirkning. Korttidsbivirkningene forutsettes å bli behandlet i forbindelse med det initiale sykehusoppholdet for pasienter som mottar axi-cel, og Gilead velger derfor ikke å inkludere disse for axi-cel. Det er imidlertid viktig å påpeke at Gilead har lagt inn samme nyttetapverdier i modellen for begge behandlingsarmene, men at dette ikke gir noe utslag av nyttetap i axi-cel armen, ettersom det er lagt inn at 0 % av pasientene opplever bivirkninger i axi-cel armen (utover hypogammaglobulinemi).

DMPs vurdering

Gilead har basert sitt valg av nyttevekter på Wild et al. Det er ikke er mulig å vurdere datakvaliteten, ettersom nyttevektene ikke er tilgjengelig i publikasjonen. Det er kun abstraktet som er tilgjengelig, og det gir verken informasjon om nyttevektene eller behandlingslinjen. DMP har derfor anmodet Gilead om å redegjøre for hvilke behandlingslinjer nyttevektene er hentet fra, samt hvordan disse er beregnet og utledet. Gilead svarte med spesifisering av behandlingslinjene pasientene befinner seg i, og har henvist til en rapport med mer detaljerte beskrivelser av metodene som ligger til grunn for utredningen av nyttevektene. Til tross for dette forblir nyttevektene usikre, ettersom kilden fortsatt ikke er tilgjengelig. Videre er studien det refereres til en eldre studie fra 2006, samt at det er uklart hva som skiller de fem helsetilstandene i Tabell 20, og det er observert en uforholdsmessig høy nyttevekt for helsetilstanden "disease free". Dette medfører betydelig usikkerhet knyttet til nyttevektene som Gilead har valgt. DMP har derfor besluttet å undersøke andre eksterne kilder for å vurdere alternative nyttevekter.

DMP har gjennomgått nyttevekter fra ulike kilder (se Tabell 24). Studiene CARTITUDE-1, LocoMMotion og ICARIA-MM inkluderer pasienter som befinner seg i samme behandlingslinje som DMPs målgruppe, men fokuserer på pasienter med myelomatose. ZUMA-1 og JULIET inkluderer pasienter med DLBCL, men i en tidligere behandlingslinje. Studiene AUGMENT, GALLIUM, og Wild et al. inkluderer pasienter med tilsvarende sykdom som DMP sin målpopulasjon. Imidlertid befinner majoriteten av pasientene i disse studiene seg i tidligere behandlingslinjer enn det som gjelder for DMP sin målpopulasjon. Det foreligger begrenset med studier som omhandler pasientpopulasjonen DMP retter seg mot, noe som gjør det utfordrende å identifisere eksterne kilder som fullt ut er sammenlignbare

Til tross for svakhetene vurderer DMP at nyttevektene fra AUGMENT-studien (23) er mer relevante enn de som er benyttet av Gilead. Pasientene i AUGMENT-studien befinner seg i hovedsak i en tidligere behandlingslinje enn målpopulasjonen, noe som indikerer at nyttevektene mest sannsynlig overestimerer effekten for målpopulasjonen. De inkrementelle nytteverdiene mellom helsestadiene er imidlertid i tråd med det som rapporteres i andre relevante eksterne kilder. I tillegg er AUGMENT-studien en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie, noe som understøtter datakvaliteten og øker tilliten til nyttevektene. På bakgrunn av dette har DMP valgt å benytte nyttevektene fra AUGMENT-studien i hovedanalysen. Det observeres at nyttevekten for PFS i AUGMENT-studien er høyere enn nyttevekten for den generelle befolkningen, og DMP velger derfor å begrense verdien i PFS med verdien fra den generelle populasjonen og justere PD-nyttevektene ved bruk av multiplikativ metode. Ved multiplikativ metode justeres nyttevektene ved å multiplisere nyttevekten for PD med faktoren 0,811/0,847, hvor 0,811 representerer nyttevekter for alder 60 i den generelle populasjonen. Det er likevel usikkerhet knyttet til valget av nyttevekter, og for å belyse denne usikkerheten gjennomføres scenarioanalyser med alternative nyttevekter.

Tabell 24: Nyttevekter, behandlingslinje, type sykdom, antall pasienter og studiedesign for de identifiserte eksterne kildene som vurderes som relevante for bruk som alternative kilder til nyttevekter

Studie	Nyttevekt PFS	Nyttevekt PD	Inkrementell nyttevekt	Behandlings-linje	Sykdom	Antall pas i studien	Studiedesign
Wild et al (Gileads grunnanalyse)	0,805	0,620 (on tx) 0,736 (off-tx) 0,68 (vektet)	0,185 0,069 0,125	1L og 1L+	FL	222	Åpen, observasjonsstudie
CARTITUDE-1 (24)	0,773	0,657	0,116	3L+	Myelomatose	113	Åpen, enarmet
JULIET (25)	0,830	0,710	0,12	2L+	DLBCL	165	Fase II, åpen, enarmet multisenterstudie
ZUMA-1 (25)	0,772	NA	0,121	2L+	DLBCL	111	Fase I/II, åpen, enarmet multisenterstudie
LocoMMotion (24)	0,685	0,637	0,048	3L+	Myelomatose	248	Prospektiv, åpen, observasjonell studie
ICARIA-MM (24)	0,705	0,657	0,048	3L+	Myelomatose	307	Randomisert, åpen fase III-studie.
AUGMENT (26)	0,847 0,811*	0,790 (on tx) 0,756*	0,057 0,055	1L og 1L+ (24% i 3L+)	FL	358	Randomisert, dobbeltblinder kontrollert fase 3 studie
GALLIUM ** (27)	0,821 (induksjon) 0,826 (vedlikehold og oppfølging)	0,789	0,032 0,037	1L	FL	1390	Randomisert, kontroller, åpen fase III-studie
GADOLIN (28)	0,812	0,758	0,54	1L og 1L+	FL	396	Randomisert, åen fase III klinisk studie

* nyttevekter fra AUGMENT justert med multiplikativ metode

** hentet fra Obinutuzumab---HMV-med-prisnotat.pdf der DMP har vektet gjennomsnitt av nyttevektene fra GALLIUM)

I henhold til DMP sine retningslinjer skal man benytte relative justeringer basert på aldersspesifikke nytteverdier i den generelle befolkningen, for å unngå at pasientenes helserelaterte livskvalitet over tid vil være høyere enn den helserelaterte livskvaliteten for den generelle populasjonen. Gilead har brukt en beregning fra Ara og Brazier i modellen, noe som gir en lavere justeringsfaktor enn i retningslinjene basert på Stavem et al. DMP velger å benytte formelen fra Stavem et al (29).

Uønskede hendelser
DMP legger til grunn de samme nytteverditapene knyttet til bivirkninger som Gilead.

DMPs konklusjon om livskvalitet
På grunn av betydelig usikkerhet knyttet til nyttevektene som Gilead har benyttet i sin grunnanalyse, har DMP valgt å ikke benytte disse og i stedet anvende nyttevektene fra AUGMENT-studien i hovedanalysen og justerer disse med multiplikativ metode. For å belyse usikkerheten rundt nyttevektene velger DMP å inkludere alternative nyttevekter i en sensitivitetsanalyse. Videre benytter DMP Stavem et al. for aldersjustering av livskvalitet fremfor Ara og Brazier, og inkluderer bivirkninger i axi-cel-armen med pasientandeler basert på data fra ZUMA-5.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon
Legemiddelprisene for SoC i Gilead sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Legemiddelprisene for Yescarta er basert på maksimal apotekinnkjøpspris (AIP) ekskludert apotekavanse. Ettersom flere styrker og pakningsstørrelser var tilgjengelige for flere av SoC-behandlingene, tilsvarer prisene som er brukt i modellen den billigste prisen per mg. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Gilead har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av axi-cel og SoC. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå.

I grunnanalysen har Gilead tatt høyde for legemiddelsvinn ved å avrunde den nødvendige dosen opp til nærmeste hetteglass for engangsbruk, og antar at alloverskytende legemiddel som er igjen i enheten, går til svinn.

Tabell 25. Legemiddelkostnader for intervensjon, komparator og påfølgende behandling i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: Gilead) Tabellen er korrigert av DMP.

Legemidler	Varenummer	Administrasjons form	Pakningsstørrelse	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Yescarta (Aksikabtagenciloleucel)	402302	IV	1	1000 mg	3 389 273
Sendoxan (Syklofosfamidmonohydrat)	468745	IV	1	1000 mg	172
Fludarabin Ebewe (Fludarabinfosfat)	078895	IV	5	50 mg	5 787
Bendamustine Fresenius Kabi (Bendamustinhydroklorid)	515182	IV	5	500 mg	12 532
Gazyvaro (Obinutuzumab)	571358	IV	1	100 mg	33 365
MabThera (Rituksimab)	545104	IV	1	1400 mg	17 325
Doxorubicin Accord (Doksorubicinhydroklorid)	127770	IV	1	200 mg	1 770
Vincristine Pfizer (Vinkristinsulfat)	190780	IV	1	2 mg	406
Prednisolon (Prednisolon)	536375	Tabletter	100	2.5 mg	95
Lenalidomide Mylan (Lenalidomid)	187964	Tabletter	21	25mg	52 306
Etoposid Ebewe (Etoposid)	559424	IV	5	100 mg	609
Cisplatin Accord (Cisplatin)	548680	IV	1	100 mg	337
Dexametason Abcur (Deksametason)	126955	Tabletter	1	100 mg	543
Gemcitabin SUN (Gemcitabinhydroklorid)	514179	IV	1	2200 mg	3 104
Holoxan (Ifosfamid)	569378	IV	1	2000 mg	723
Methotrexat Accord (Metotreksat)	402117	IV	1	5000 mg	3 521
Oxaliplatin Fresenius Kabi (Oksaliplatin)	434128	IV	1	200 mg	7 108

Tabell 26: Fordelingen av legemidler i behandlingsarm (Kilde: Gilead)

Behandling	Fordeling i behandlingsarm
Axi-cel	100 %
SoC	Se Tabell 60 i Appendiks 4

Fremgangsmåten for å modellere legemiddelkostnader per syklus i komparatorarmen bruker en "market basket"-tilnærming, der kostnadene beregnes basert på markedsandeler for ulike behandlinger. Først beregnes kostnaden for hver behandling ved å multiplisere den månedlige kostnaden med behandlingsvarigheten (som kan være opptil 22 måneder). Deretter multipliseres dette med markedsandelen for behandlingen. Til slutt deles summen av kostnadene for alle behandlingene på median progresjonsfri overlevelse (PFS) for komparatoren, som er satt til 6 måneder i modellen. Den resulterende kostnaden legges deretter til for alle pasienter i progresjonsfri tilstand i hver syklus (på én måned).

Gilead har estimert kostnaden for leukafarese basert på DRG-kostnadene for «transfusjon av andre blodkomponenter» og «Fullblodssamling eller uttak av beinmarg». Når det gjelder kostnader knyttet til forbehandling av axi-cel, antar Gilead at disse inkluderer kostnaden for to sykehusinnleggelser, kostnaden for intravenøs behandling (IV) administrert to ganger, samt ett døgn på pasienthotell. Gilead inkluderer ikke administrasjonskostnaden for axi-cel, da det antas at denne kostnaden allerede er dekket av initiale sykehusinnleggelseskostnadene. Videre inkluderer Gilead kostnad knyttet til sykehusinnleggelse av pasienter som mottar axi-cel som inkluderer kostnad for totalt syv dager innlagt på sykehus, i tillegg til syv dager med intravenøs behandling og fem dager med opphold på pasienthotell (Tabell 27).

Tabell 27: Kostnad for axi-cel per pasient (engangskostnad) (Kilde: Gilead). Tabellen er korrigert av DMP.

Axi-cel kostnader	Detaljer	Kostnad NOK
Leukafarese	Enhetskostnad for leukafarese er hentete fra estimat fra OUS. I tillegg inkluderer kostnader for 2 dager sykehusinnleggelse	103 485
Forbehandling	3 dagers sykehusinnleggelse, 3 dagers administrasjonskostnad for IV behandling, og 2 dager på pasienthotell	79 562
Sykehusinnleggelse axi-.cel	9 dagers sykehusinnleggelse, 9 dagers administrasjonskostnad for IV behandling, og 5 dager på pasienthotell	224 406
Axi-cel kostnad	Yescarta enhetskostnad	3 389 273
Administrasjon axi-cel	Administrasjonskostnader for axi-cel antas å være inkludert i sykehusinnleggelseskostnad for axi-cel	0
Total kostnad for axi-cel dose	**3 796 725**	

Tabell 28: Kostnader som inngår i leukafarese, forbehandling og sykehusinnleggelse for axi-cel-armen. (Kilde: Gilead). Tabellen er korrigert av DMP.

	Kostnad for sykehusinnleggelse (NOK)	Kostnad for administrasjon (NOK)	Kostnad for pasienthotell (NOK)
Leukafarese	41 766	61 719	0
Forbehandling	62 649	10 992 (i tillegg til 4 528 for legemiddelkostnad for syklofosamid og fludarabin)	1393
Sykehusinnleggelse	187 947	32 977	3482

DMPs vurdering

DMP har oppdatert prisen for rituksimab til korrekt nivå fra legemiddelsøk. DMP endrer kostnad for axi-cel fra AIP til oppdatert AUP uten mva.

DMP anser det generelt sett som positivt at Gilead har tatt høyde for legemiddelsvinn i grunnanalysen. I denne saken vurderer DMP at antagelsen om en RDI på 100 %, i mangel av data, kan føre til en overestimering av kostnadene for SoC. Det kunne derfor vært en pragmatisk tilnærming å ekskludere svinn for å redusere kostnadene noe. DMP har undersøkt effekten av svinn på IKER og funnet at eksklusjon av svinn har minimal effekt på resultatet, noe som indikerer at en eventuell overestimering knyttet til antagelsen om RDI sannsynligvis også vil ha begrenset betydning.

Gilead sin metode for å modellere legemiddelkostnadene i komparatorarmen innebærer at kostnaden for opptil 22 måneders (vektet gjennomsnitt er 8,9 måneder) behandling fordeles over en 6-måneders periode, med en månedlig kostnad på ca. 46 000. Den gjennomsnittlige tiden pasientene er i progresjonsfritt stadium i modellen er imidlertid 9,6 måneder. De anvendte forutsetningene fører til at kostnadene forbundet med legemiddelbehandling i progresjonsfritt stadium overvurderes med over 50 %, noe som gir et skjevt bilde av komparatorens kostnadsnivå.

DMP har derfor valgt å endre utregningsmetoden for behandlingskostnadene i komparatorarmen, ved å dele på vektet gjennomsnittlig behandlingstid (8,9 måneder) i stedet for på «median progresjonsfri overlevelse» (6 måneder). Det gir en månedlig kostnad på ca. 31 000 NOK.

Enhetskostnaden for leukafarese justeres fra 20 024 NOK til 61 719 NOK, basert på et estimat fra OUS (30). I tillegg legger DMP til grunn kostnad for to dager innlagt på sykehus da pasienter vanligvis er innlagt i 2–3 dager i forbindelse med leukafarese, og ettersom kostnadsestimatet fra OUS ikke inkluderer kostnad for selve sykehusinnleggelsen (18).

Basert på gjeldende retningslinjer, som spesifiserer en forbehandlingsperiode på tre døgn, vurderer DMP at Gilead har undervurdert kostnaden ved å inkludere kun to døgn med sykehusopphold (18). I tillegg opplyses det i retningslinjene at forbehandlingen starter fem dager før oppstarten av CAR-T-behandlingen, noe som innebærer en mellomperiode på to dager. For denne perioden har DMP inkludert kostnader for to dagers hotelloppholds. Videre har DMP lagt til kostnad for en intravenøs behandling.

DMP legger til grunn det samme som Gilead for administrasjonskostnad av axi-cel, der firma antar at denne kostnaden inngår som en del av den initiale innleggelsen.

Når det gjelder kostnad knyttet til sykehusinnleggelse, benytter DMP samme antall dager med pasienthotell som Gilead, men oppjusterer sykehusinnleggelsesdøgn til 9 dager, basert på innspill fra de medisinske fagekspertene. DMP legger også til grunn 9 dager med IV, i tråd med antall innlagte

døgn. Sammen med 3 dager sykehusinnleggelse for forbehandling og 2 dager sykehusinnleggelse i forbindelse med leukafarese, gir dette totalt 14 dager sykehusinnleggelse, i tråd med tidligere metodevurderinger (18, 25).

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator
DMP har oppdatert pakningspris til korrekt nivå, samt endret metoden for å modellere behandlingskostnad per syklus. DMP har i tillegg justert enhetskostnaden for leukafarese til 61 719 NOK, samt inkludert kostnader for 5 dager sykehusinnleggelse, én dag på pasienthotell og 3 IV administrasjonsbehandlinger.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Gilead tar i sin modell utgangspunkt i SCHOLAR-5 og innspill fra en klinisk ekspert om hvor stor andel av pasientene som mottar påfølgende behandling. Median OS fra SCHOLAR-5 (32 måneder) brukes i modellen for å estimere hvor mange linjer med påfølgende behandling pasientene kan motta, med et maksimalt antall på syv behandlingslinjer. Gilead antar at 50 % av pasientene mottar påfølgende behandling i første påfølgende linje, 33 % i andre linje, 15 % i tredje linje, 8 % i fjerde linje, 2,5 % i femte linje, 1,5 % i sjette linje og 1 % i syvende linje. Disse andelene er identiske for både SoC-armen og axi-cel armen. Påfølgende behandlinger består av de samme behandlingene som brukes i SoC-armen, med markedsandeler basert på data fra SCHOLAR-5, tilpasset for å reflektere norsk klinisk praksis. Sammensetningen av påfølgende behandling er lik mellom armene.

Kostnader relatert til påfølgende behandling er modellert som en engangskostnad som påløper når pasientene opplever sykdomsprogresjon. Denne kostnaden beregnes ved først å beregne kostnaden for hvert behandlingsregime basert på behandlingslengden, som deretter vektes med markedsandelene for det aktuelle regimet. Denne vektede kostnaden for de ulike behandlingsregimene multipliseres så med andelen pasienter som mottar behandling i hver påfølgende linje, og summen av disse beregningene utgjør den totale kostnaden for påfølgende behandling.

Tabell 29: Kostnader for behandling av progrediert sykdom

Parameter	Verdi	Kilde
Maks antall påfølgende behandlinger	7	Firmas antagelse
Tid mellom påfølgende behandlinger (måneder)	6	Firmas antakelse: Tiden mellom starten av én behandlingslinje til starten av den neste behandlingslinjen antas å være lik median PFS i komparatorarmen. Hvis behandlingsvarigheten er kortere enn tiden mellom påfølgende behandlingslinjer, vil pasientene oppleve et behandlingsopphold mellom hver behandlingslinje.
Median OS (måneder) fra SCHOLAR-5	32,0	Maksimalt antall linjer påfølgende behandling ble estimert på bakgrunn av median OS i SCHOLAR-5
Prosentandel av pasienter som gjennomgår hver påfølgende behandlingslinje		
1. påfølgende behandlingslinje	50 %	Innspill fra norsk klinisk ekspert
2. påfølgende behandlingslinje	33 %	
3. påfølgende behandlingslinje	15 %	
4. påfølgende behandlingslinje	8 %	
5. påfølgende behandlingslinje	2,5 %	
6. påfølgende behandlingslinje	1,5 %	
7. påfølgende behandlingslinje	1 %	

I Gileads grunnanalyse anvendes diskonteringsrater for kostnad knyttet til påfølgende behandling, samt diskonteringsrater for samlet nytteverdi for progrediert sykdom. Gilead anvender samtidig en diskontering av de totale kostnadene og de samlede nytteverdiene for PD for både axi-cel og SoC-armene.

De påfølgende behandlingene som inngår i modellen, er de samme som de som utgjør SoC-armen. Behandlingslengdene for påfølgende behandling er hentet fra ulike kilder, og vurderes av DMP som være overvurdert (se kapittel 3.5.2).

I ZUMA-5-studien er det enkelte pasienter som mottar en ekstra dose med axi-cel ([redacted] Kostnadene for disse dosene er ikke inkludert i modellen, med begrunnelse fra [redacted]. Det fremkommer heller ikke i preparatomtalen for axi-cel at re-behandling med axi-cel er en del av det anbefalte behandlingsopplegget.

DMPs vurdering

Medisinske fageksperter har spilt inn at fordelingen av behandlingsalternativer som er benyttet i modellen er relativt representativ for norsk klinisk praksis. DMP legger derfor til grunn de samme behandlingsregimene, andelene av disse, samt andelen av pasienter som mottar ulike antall behandlingslinjer i sin hovedanalyse.

Ettersom de totale kostnadene og nytteverdiene for både axi-cel-armen og SoC-armen allerede inkluderer diskonterte kostnader og nytteverdier knyttet til påfølgende behandlingslinjer, medfører dette en dobbelt diskontering av totalkostnadene og nytteverdiene. For å unngå dobbelttelling velger DMP å fjerne diskonteringsratene knyttet til kostnader og nytteverdi for påfølgende behandlingslinjer.

For beregning av totalkostnadene for påfølgende behandling i hver arm har Gilead inkludert kostnadene for begge armene i hver enkelt arm, noe som medfører dobbelttelling av behandlingskostnadene.
DMP justerer også formelen for totalkostnader i hver arm for påfølgende behandling, ved å inkludere kostnaden knyttet til hver enkelt arm i beregningen for den respektive armen.

Gilead inkluderer ikke kostnadene for re-behandling med axi-cel i behandlingen. Basert på opplysningene i preparatomtalen, samt informasjon om at Gilead [redacted], velger DMP å la grunnanalysen stå uendret og dermed ikke inkludere kostnader knyttet til eventuell re-behandling med axi-cel.

Tabell 30 viser en oversikt over de totale kostnadene for MRU og administrasjonskostnader knyttet til påfølgende behandling i DMPs hovedanalyse, samt behandlingskostnadene av de påfølgende behandlingene.

Tabell 30: Kostnad for påfølgende behandling i axi-cel-armen per pasient i DMP sin hovedanalyse

	Totale kostnader
Behandlingskostnad for påfølgende behandling	226 981
Administrasjonskostnader for påfølgende behandling	28 764
MRU for påfølgende behandling	156 724

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Gilead, men fjerner diskonteringsfaktorene knyttet til kostnader og nytteverdi for påfølgende behandlingslinjer. I tillegg justerer DMP formelen for totalkostnad av påfølgende behandling for å unngå dobbelttelling.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon
Gilead har inkludert administrasjonskostnader for legemidler som krever intravenøs (IV) infusjon eller subkutan injeksjon, basert på doseringsinformasjon der det var relevant. Disse kostnadene ble hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. For legemidler som administreres peroralt er det ingen administrasjonskostnader inkludert. Gilead har beregnet en gjennomsnittlig administrasjonskostnad per syklus for behandlingsregimer der det er ulike doseringsplaner i enkelte sykluser. For axi-cel er administrasjonskostnadene for infusjon antatt å være inkludert i den totale sykehusinnleggelseskostnaden.

DMPs vurdering
Endring av kostnader for administrering av legemidler har liten innvirkning på IKER. DMP beholder derfor Gilead sin modellering av administrasjonskostnader uten å ha vurdert det inngående.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP legger til grunn det samme som Gilead.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Gilead har antatt at alle bivirkninger, med unntak av hypogammaglobulinemi, vil behandles under den initiale innleggelsen ved behandling med CAR-T behandling. For å unngå dobbeltteling har Gilead valgt å ikke inkludere kostnader knyttet til bivirkninger av axi-cel, med unntak av hypogammaglobulinemi. For denne bivirkningen er det lagt til grunn at 1 % av pasientene får denne bivirkningen, basert på data fra ZUMA-5. De inkluderer heller ikke kostnader for intensiv innleggeler relatert til bivirkninger. For SCHOLAR-5s eksterne kontrollkohort ble forekomsten av bivirkninger for hver behandling hentet fra produktets preparatomtale eller kliniske studier. De totale forekomstene av bivirkningene for komparatorarmen ble beregnet som et vektet gjennomsnitt av alle behandlingene, der markedsandelene fra SCHOLAR-5-dataene for hver behandling ble brukt som vekter.

For hypogammaglobulinemi har Gilead lagt til grunn 1 % av pasientene som får denne bivirkningen, mens satt resten av bivirkningene til 0 % da de blir behandlet ved initial innleggelse.

DMPs vurdering

Gilead har valgt å ekskludere kostnader knyttet til disse bivirkningene, får å unngå dobbelttelling av sykehusinnleggelse. DMP mener imidlertid at det gir en underestimering av kostnader utover selve innleggelsen å utelate kostnader knyttet til bivirkningene. Samtidig er flere bivirkninger under grad 3 ikke inkludert, noe som ytterligere understreker risikoen for underestimering av kostnader. På grunnlag av dette har DMP valgt å inkludere kostnadene knyttet til pasientene i axi-cel-armen som opplever bivirkningene vist i Tabell 19, ved å justere andelen pasienter som opplever disse bivirkningene i tråd med andelen rapportert i denne tabellen, med unntak av hypogammaglobulinemi, som nærmere beskrives i avsnittet nedenfor.

Ifølge SPC er det rapportert at 1 % av pasientene i ZUMA-5-studien utvikler grad 3 eller høyere hypogammaglobulinemi. Det er imidlertid ukjent hvor stor andel av pasientene som utvikler hypogammaglobulinemi uavhengig av alvorlighetsgrad. I SPC (13) er det rapportert at 28 % av pasientene mottok behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG) i ZUMA-5 (datakutt 31.03.2021), noe som indikerer at 28 % av pasientene utvikler behandlingstrengende hypogammaglobulinemi. Ettersom hypogammaglobulinemi er en langvarig bivirkning som ikke behandles under den initiale sykehusinnleggelsen, har DMP valgt å justere andelen pasienter som opplever denne bivirkningen til 28 %.

Tabell 31: Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i DMP sin hovedanalyse.

	Total kostnad (NOK)
Axi-cel	45 486
SoC	10 830

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP endrer andelen pasienter som opplever alvorlige bivirkninger for axi-cel armen i samsvar med ZUMA-5 studien. Andelen pasienter som opplever hypogammaglobulinemi justeres fra 1 % til 28 % basert på hvor mange som fikk intravenøs immunglobulinbehandling i ZUMA-5 (13). DMP legger til grunn de samme enhetskostnadene for bivirkningene som Gilead.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Bruk av medisinske ressurser (MRU) ble antatt av Gilead å være lik tidligere FL NICE-innsendelse for 4L+ og i tråd med ESMO-retningslinjer. MRU ble delt inn etter helsetilstandene PFS (induksjonsfase og vedlikeholdsfase) og PD. MRU ble antatt av Gilead å være lik mellom axi-cel og SCHOLAR-5-kontrollgruppen, uten hensyn til bivirkninger eller komorbiditeter. MRU-kostnadskategorier inkluderte hematologbesøk, CT-skanninger og laboratorietester, der enhetskostnader ble hentet fra DMP og Lovdata.no (Tabell 32). MRU-kostnader ble brukt i modellen basert på tid i hver helsetilstand. For SoC PFS ble en vektet månedlig MRU-kostnad estimert, hvor det ble tatt hensyn til gjennomsnittlig tid brukt på induksjons- og vedlikeholdsbehandling. For axi-cel PFS var skillet mellom induksjons- og vedlikeholdsbehandling ikke relevant; derfor ble kun induksjonsrelaterte MRU-kostnader anvendt som en konservativ tilnærming.

Tabell 32: Enhetskostnader for ressursbruk

Prosedyrer og overvåkningstjenester		Enhetskostnad (NOK)		DRG kode	Kilde
Besøk hos hematolog		2,938		DRG 917A, Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer	Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2025 (31)
CT-skanninger		1,108		Radiologi, CT4 (helkropp)	Lovdata.no (32)
Diagnostiske tester	Proteinelektroforese	73	699	Medisinsk biokjemi MB7 x 2 (da refusjon er 50 %)	Lovdata.no (32)
	Proteinelektroforese	399		Medisinsk mikrobiologi MM6 x 2 (da refusjon er 50 %)	
	Fullt prøvesett: (U & E, LFT, Calcium)	106		Medisinsk mikrobiologi MM3 x 2 (da refusjon er 50 %)	
	Serum IgG, IgA, IgM and electrophoresis	48		Immunologi og transfusjonsmedisin, IT1 x 2 (da refusjon er 50 %)	
	LDH test	73		Medisinsk biokjemi MB7 x 2 (da refusjon er 50 %)	

Tabell 33: Årlig frekvens av medisinsk ressursbruk

MRU	PFS		PD
	Induksjon	Vedlikehold	
Besøk hos hematolog	1	0,22	1
CT-skanninger	0,17	0,03	0,17
Diagnostiske tester*	1	0,22	1

Tabell 34: Kostnader knyttet til MRU i axi-cel armen (Kilde: Gilead)

Prosedyrer og overvåkningstjenester	Kostnad månedlig
Besøk hos hematolog	2 938
CT-scanning	185
Diagnostiske tester	699
MRU kostnad per mnd MRU kostnad total	3 822 **317 972**

DMPs vurdering

DMP vurderer Gileads valg av kostnader og frekvens av medisinsk ressursbruk som rimelige, og det samsvarer med tidligere vurderinger.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn det samme som Gilead.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Sluttfasekostnader ble inkludert i modellen som en engangskostnad for hver arm når pasientene går over til helsetilstanden "død". Kostnaden ble beregnet basert på tidligere vurderinger fra DMP av axi-cel ved DLBCL (ID2019_143 og ID2022_020), der kostnaden ble hentet fra Wang et al. 2017. Etter inflasjonsjustering ble kostnaden som ble brukt i modellen satt til 70,342 NOK.

I modellen ble verdien av fritid for pasienter og omsorgspersoner beregnet til 7,46 NOK per minutt, basert på netto reallønn i Norge. Transportkostnader for tur-retur ble hentet fra Enhetskostnadsdatabasen og justert til 2024, til 1,729 NOK. Pasienttid og transportkostnader ble lagt inn som en engangskostnad for intervensjonen og som en kostnad per syklus for komparatoren, basert på at pasienttid og transportkostnader oppstår når pasienten mottar behandling. For axi-cel ble kostnadene beregnet basert på antall sykehusbesøk, inkludert leukafarese, kondisjoneringskjemoterapi, administrasjon av axi-cel og sykehusinnleggelse. For SoC ble disse kostnadene beregnet basert på hyppigheten og antall minutter tapt per syklus for å motta behandlingen, multiplisert med den relevante markedsandelen for hver SoC-regime.

Tabell 35: Kostnader knyttet til livets sluttfase, transport og pasienttid i axi-cel armen (Kilde: Gilead). Tabellen er korrigert av DMP.

Parameter	Enhetskostnad	Totale kostnader
Livets sluttfase	71 684	70 837
Transport	1 729	5 187
Pasienttid	7,46 per minutt	57 280

DMPs vurdering
DMP vurderer metodikken Gilead har benyttet for å modellere kostnader knyttet til pasientens pasienttid, transport og livets sluttfase som rimelige. Enhetskostnadene for livets sluttfase er imidlertid oppdatert i tråd med DMP sin enhetskostnadsdatabase.

Gilead har lagt til grunn en kostnad på 10 131 NOK per sykehusinnleggelsesdøgn. Imidlertid viser DMPs retningslinjer til en høyere enhetskostnad per sykehusinnleggelsesdøgn på 20 883 NOK (33). DMP oppdaterer derfor den helseøkonomiske modellen til å bruke enhetskostnaden på 20 883 NOK per sykehusinnleggelsesdøgn.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader
DMP oppdaterer til korrekte enhetskostnader for sykehusinnleggelse og livets sluttfase, men benytter ellers de samme forutsetningene som Gilead for kostnadsberegning av livets sluttfase, transport og pasienttid i axi-cel armen.

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

	Axi-cel	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**4 259 941**	**1 435 582**	**2 824 359**
Totale QALYs Totale leveår	**7.63** **10.35**	**3.48** **4.96**	**4.15** **5.38**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**680 392** **524 493**		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse på et vektet gjennomsnitt av to analyser. Disse skiller seg kun ved hvordan OS for komparatorarmen er framskrevet:

- I den ene analysen legges det til grunn en normal-1-knute splinemodell for framskrivning av OS.
- I andre analysen legges til grunn samme framskrivning av OS som i Gilead sin grunnanalyse (lognormal).

Ellers er forutsetningene like for de to scenarioene.

Forutsetningene i DMP sin hovedanalyse er som i Gilead sin analyse bortsett fra følgende:

- Justerer fra 1 % og 5 % til 2 % og 4 % for hhv. autolog og allogen SCT.
- Framskrivning av OS for SoC-armen er endret fra lognormal til en vektet framskriving av lognormal og normal 1-knot splinemodell
- Andel pasienter som opplever bivirkninger er oppdatert til å samsvare med data fra ZUMA-5-studien, basert på innspill fra medisinske fageksperter som mener dette gir en bedre refleksjon av norsk klinisk praksis
- Nyttevektene oppdateres fra verdiene hentet fra Wild et al. til verdier basert på AUGMENT-studien, og justert ved bruk av en multiplikativ metode. De endres dermed fra 0,805 til 0,811 for PFS, og fra 0,68 til 0,756 for PD.
- Formelen som brukes til å beregne aldersspesifikk nytteverdi er endret. Gilead har benyttet en formel fra Ara og Brazier, men dette er nå oppdatert til metode fra Stavem et al.
- Enhetskostnaden for leukafarese er oppdatert til estimat fra OUS. I tillegg er det inkludert 2 dager sykehusinnleggelse knyttet til leukafarese.
- Endret dager sykehusinnleggelse og administrasjonskostnad for IV behandling fra 2 til 3 dager, i tillegg til endring av dager på pasienthotell fra 1 til 2 dager, knyttet til forbehandling.
- Endret dager sykehusinnleggelse og administrasjonskostnad for IV behandling fra 7 til 9 dager, knyttet til sykehusinnleggelse for axi-cel.

- Enhetskostnaden for Rituximab og axi-cel oppdateres til korrekt nivå fra legemiddelsøk.
- DMP justerer formelen for totalkostnad av påfølgende behandling for å inngå dobbelttelling av behandlingskostnader.
- Enhetskostnaden for sykehusinnleggelse per døgn er revidert og justert i henhold til korrekt enhetskostnad etter DMPs retningslinjer.
- Diskonteringsrater for kostnader og nytteverdi knyttet til påfølgende behandlingslinjer er fjernet for å unngå dobbelttelling
- Metoden for å beregne behandlingskostnaden og administrasjonskostnaden for sammenligningsarmen og påfølgende behandling er oppdatert. De totale kostnadene er delt på vektet gjennomsnittlig behandlingslengde (8,9 måneder) i stedet for median PFS (6 måneder). Dette resulterer i en endring av kostnadene fra 46 239 NOK til 31 233 NOK per måned for behandlingskostnaden, og fra 6 063 NOK til 4 087 NOK per måned for administrasjonskostnaden.
- Endring av pasientandel som opplever bivirkninger hos de som blir behandlet med axi-cel i tråd med andelen fra ZUMA-5, med unntak av hypogammaglobulinemi hvor pasientandelen er basert på SPC
- Oppdatering av enhetskostnaden for livet sluttfase i tråd med DMP sin enhetskostnadsdatabase.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Gilead 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 37. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Gilead sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Gilead sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Gilead sin grunnanalyse				680 392
Andel autolog SCT og allogen SCT	1 % for autolog SCT og 5 % for allogen SCT	2 % for auolog SCT og 4 % for allogen SCT	3.5.3	684 203 (+3 811)
Framskriving av OS for SoC-armen	Log-normal	Vektet log-normal og normal 1-knot splinemodell	3.6.1	810 367 (+ 129 975)
Andel pasienter som opplever bivirkning som krever intensiv behandling i axi-cel-armen (CRS, ICANS og hypogammaglobulinemi)	Inkluderer 0 % av pasientene utenom 1% som opplever hypogammaglobulinemi	Endrer andel pasienter som opplever disse bivirkningene til andelen fra ZUMA-5, samt andel hypogammaglobulinemi hentet fra SPC (28%)	3.6.2	686 503 (+ 6 111)
Endring av nyttevekter	Gilead bruker nyttevekter fra Wild et al. og Pettengell et al.: 0.805 for PFS 0.68 (vektet nyttevekt uten og med tx)	Endrer til nyttevekter fra AUGMENT og justerer med multiplikativ metode: 0.811 for PFS 0.756 for PD	3.6.3	683 800 (+3 408)
Endring i formel for aldersspesifikk nytteverdi	Formel for å beregne alder spesifikk nytterverdi er tatt fra Ara og Brazier	Bruk av multiplikativ metode fra Stavem et al. for å beregne aldersspesifikk nytteverdi	3.6.3	649 976 (- 30 416)
Endring av enhetskostnad for leukafarese, og sykehusinnleggelse knyttet til leukafarese	Enhetskostnad hentet fra: DRG Transfusjon av andre blodkomponenter, og DRG Fullblodssamling	Enhetskostnad hentet fra estimat fra OUS, i tillegg inklusjon av 2 dager sykehusinnleggelse	3.7.1	695 318 (+14 926)

	eller uttak av beinmarg. Ingen kostnad for sykehusinnleggelse.			
Endring av dager med sykehusinnleggelse, admin av IV, og pasienthotell knyttet til forbehandling	Antar 2 dagers sykehusinnleggelse, 2 dagers administrasjonskostnad for IV behandling, 1 dag på pasienthotell	Endrer til 3 dagers sykehusinnleggelse, 3 dagers administrasjonskostnad for IV behandling, og 2 dagers pasienthotell	3.7.1	683 883 (+3 491)
Endring av dager med sykehusinnleggelse og admin av IV knyttet til sykehusinnleggelse for axi-cel	Antar 7 dagers sykehusinnleggelse, 7 dagers administrasjonskostnad for IV behandling, 5 dagers opphold på pasienthotell	Endrer til 9 dagers sykehusinnleggelse, 9 dagers administrasjonskostnad for IV behandling, men beholder antall dager på pasienthotell 5 dagers pasienthotell	3.7.1	687 038 (+6 646)
Oppdatert enhetskostnad for Rituximab	18 920,1 NOK	21 656,30 NOK	3.7.1	677 279 (-3 113)
Oppdatert enhetskostnad for axi-cel	3 110 000 NOK	3 389 273 NOK	3.7.1	747 669 (+67 277)
Endring i formel for kostnad knyttet til påfølgende behandling	Inkluderer kostnad for begge behandlingsarmene i total kostnadsutregning av hver enkelt arm	Endrer kostnad for hver enkelt arm	3.7.1	709 238 (+28 846)
Oppdatert enhetskostnad for sykehusinnleggelse	enhetskostnad for sykehusinnleggelse per døgn er 10 131 NOK	Oppdatert enhetskostnad for sykehusinnleggelse per døgn til 20 883 NOK	3.7.2	703 704 (+ 23 312)
Endring i diskontering, for å unngå dobbelttelling	Diskontering av kostnader og nytteverdi for både påfølgende behandling og totale resultater	Fjerning av diskontering for kostnader og nytteverdi knyttet til påfølgende behandlingslinjer	3.7.2	684 773 (+ 4 381)
Endring i utregning av vektet behandlingskostnader per syklus i komparatorarmen	Deler vektet behandlingskostnad og administreringskostnad på median PFS (6)	Endrer til å dele behandlingskostnaden og administreringskostnaden på vektet gjennomsnittlig behandlingslengde (8,9)	3.7.2	718 751 (+ 38 359)
Inklusjon av kostnader knyttet til bivirkninger hos de som blir behandlet med axi-cel	Inkluderer 0 % av pasientene i axi-cel armen som opplever bivirkning, utenom de som opplever hypogammaglobulinemi (1 %)	Inkluderer pasientandelen av pasientene i axi-cel armen som opplever bivirkninger, basert på tall fra ZUMA.5. Andelen for hypogammaglobulinemi hvor pasientandelen endres til 28 %	3.7.4	695 807 (+15 415)
Enhetskostnaden for livets sluttfase er oppdatert i tråd med DMP sin enhetskostnadsdatabase	70 342 NOK	71 684 NOK	3.7.6	680 323 (-69)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:
DMPs hovedanalyse er basert på et vektet gjennomsnitt av to analyser – den ene basert på framskrivning av OS for SoC-armen ved bruk av en normal-1-knute splinemodell, og den andre basert på en framskrivning av OS for SoC-armen ved bruk av en log-normal modell. Resultater for disse to

analysene presenteres henholdsvis i Tabell 38 og Tabell 39. DMPs hovedanalyse er et vektet resultat av disse to analysene-resultatene, vist i Tabell 40.

Tabell 38: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse med normal-1-knute splinemodell. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Axi-cel	**SoC**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	4 677 579	1 147 425	3 530 154
Totale QALYs Totale leveår	8,07 10,35	5,32 7,08	2,76 3,27
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**1 281 051** **1 078 748**		

Tabell 39: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse med lognormal. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Axi-cel	**SoC**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	4 677 579	1 056 533	3 621 046
Totale QALYs Totale leveår	8,07 10,35	3,76 4,96	4,31 5,38
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**840 637** **672 440**		

Det legges like mye vekt på begge analyser. Resultater fra DMPs hovedanalyse er presentert i tabellen under.

Tabell 40: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Axi-cel	**SoC**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	4 677 579	1 101 979	3 575 600
Totale QALYs Totale leveår	8,07 10,35	4,54 6,02	3,53 4,33
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**1 012 000** **826 000**		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

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

Tabell 41: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				**1 012 463**	**13,23**
1	Framskrivning av OS for SoC og axi-cel	2-knuters hasardmodell for axi-cel og vektet 1-knutes normalmodell og log-normal for SoC	1-knutes oddsmodell for axi-cel og lognormal for SoC	1 077 092 (+64 629)	14,75 (+1,52)
2	Framskrivning av OS for SoC-armen	Vektet 1-knutes normalmodell og log-normal	1-knutes normalmodell	1 281 051 (+268 588)	11,72 (- 1,51)
3	Framskrivning av OS for axi-cel-armen	2-knuters hasardmodell	1-knutes oddsmodell	1 389 040 (+376 577)	13,23 (0)
4	Nyttevekt	Nyttevekter fra AUGMENT, justert med multiplikativ metode	Nyttevekter fra helsestadiet HS4 for PFS og HS2 for PD	979 755 (- 32 708)	14,33 (+1,10)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Mer pessimistisk framskrivning av OS i både SoC- og axi-cel-armen.**
   Selv om ZUMA-5-studien har relativt lang oppfølging for en fase 2-studie, er det fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til estimering av langtidsoverlevelse hos pasienter med r/r FL. Dette skyldes at follikulært lymfom typisk har et kronisk og langsomt forløp, med risiko for tilbakefall flere år etter behandling. Hos pasienter med minst tre tidligere behandlingslinjer og mer aggressiv sykdom er prognosen generelt dårligere. Det er imidlertid utfordrende å vurdere prognosen for pasientene i ZUMA-5 med standardbehandling, da studiepopulasjonen er sterkt selektert og ikke nødvendigvis representativ for den generelle pasientgruppen. Ved siste datakutt er OS-data fortsatt umodne, og median OS er ikke nådd, noe som gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner om langtidseffekt og vedvarende overlevelsesgevinst. Gilead benyttet en 2-knuters hasard splinemodell for framskriving av OS i sin grunnanalyse, da denne har den beste matematiske tilpasningen. Medisinske fageksperter har imidlertid påpekt at modellen kan være for optimistisk. Tilsvarende har fagekspertene spilt inn at også framskrivingen for SoC-armen kan være for optimistisk. På bakgrunn av dette har DMP valgt å vise et scenario med en mer pessimistisk framskrivning av OS i begge armer. I dette scenarioet benyttes en 1-knutes oddsmodell for axi-cel og lognormal for SoC, noe som resulterer i en nyttegevinst på 3,31 QALYs og en økning i IKER på cirka 64 000 NOK sammenlignet med DMPs hovedanalyse.

2. **Mer optimistisk framskrivning av OS i SoC-armen**
   Som beskrevet ovenfor (scenario 1) vurderer DMP at det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av dagens standardbehandling for pasienter som tilsvarer pasientene i ZUMA-5, da disse var svært selektert. For å belyse dette har DMP valgt å benytte en mer optimistisk framskrivning av SoC-armen med 1-knutes normalmodell. I dette scenarioet har DMP valgt den framskrivingen som har best statistisk tilpasning til KM-data for begge armene. Det fører til en nyttegevinst på 2,76 QALYs i DMPs modell og IKER øker med cirka 270 000 NOK sammenlignet med DMPs hovedanalyse.

3. **Mer pessimistisk framskrivning av OS i axi-cel-armen**
   Grunnet stor usikkerhet knyttet til langtidseffekten av axi-cel for aktuelle pasienter velger DMP å også belyse et scenario der en mer pessimistisk framskrivning av OS benyttes kun for axi-cel-armen. Som i scenario 1 benyttes en 1-knutes oddsmodell i axi-cel-armen, mens framskrivningen i SoC-armen beholdes uendret med den vektede framskrivingen. I dette scenarioet er nyttegevinsten på 2,53 QALYs i DMPs modell og IKER øker med om lag 380 000 NOK sammenlignet med DMPs hovedanalyse.

4. **Alternative nyttevekter for PFS og PD fra Wild et. al.**
   Gilead beregnet nyttevekter ved å aggregere tre helsetilstander for PFS, to helsetilstander for PD uten behandling, og èn helsetilstand for PD med behandling - alle hentet fra Wild et al. Deretter ble nyttevektene for PD gjennomsnittlig vektet mellom PD med behandling og uten behandlet. DMP vurderer imidlertid at disse nyttevektene kan være overestimert, og har derfor valgt å teste alternative nyttevekter hentet fra helsetilstandene i Wild et al, hvor HS4 (0,79) brukes for PFS, og HS2 (0,62) brukes for PD i dette scenarioet.

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 SoC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 5.

Tabell 42. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT)

Alder	**A**	**60**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	19,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	6,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**13,2**

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

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for axi-cel sammenlignet med SoC, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

- 1 million NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 826 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parameterne som har størst innvirkning på IKER er framskrivningen av OS i både SoC-armen og i axi-cel-armen.

DMP har vurdert tre alternative plausible scenarioer for framskrivning av OS grunnet betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandling hos pasienter med r/r FL.
I et mer pessimistisk scenario for begge armer benyttes en 1-knutes oddsmodell for axi-cel og lognormal for SoC, noe som øker IKER med cirka 64 000 NOK. I et mer optimistisk scenario for SoC-armen benyttes en 1-knutes normalmodell, som øker IKER med cirka 270 000 NOK. I et tredje scenario med en mer pessimistisk framskrivning for kun axi-cel-armen benyttes en 1-knutes oddsmodell, mens SoC-armen beholdes uendret, noe som øker IKER med cirka 380 000 NOK.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med axi-cel til pasienter med refraktær eller residiverende follikulært lymfom (r/r FL) i fjerde behandlingslinje i Norge

Gilead viser til at andelen pasienter som sannsynligvis vil motta 4. linjebehandling varierer mellom 2,6 % og 5 % ifølge tre publiserte studier fra Spania, USA og Sverige. Dette tilsvarer omtrent 8 pasienter i 4L i Norge, hvorav omtrent 75 % anslås å være kvalifiserte. Dermed anser Gilead [redacted] som kvalifiserte for axi-cel og disse utgjør den relevante pasientpopulasjonen i grunnanalysen. De medisinske fagekspertene rekruttert til saken estimerer at om lag 10 pasienter i året vil være aktuelle for behandling med axi-cel årlig innenfor gjeldende indikasjon. Dette er basert på at om lag 200 pasienter diagnostiseres med FL hvert år i Norge og at i underkant av 10 % av disse vil kunne motta fjerdelinjebehandling. Av disse antar fagekspertene at rundt halvparten vil være i form til å motta behandling med CAR-T celler. På bakgrunn av dette, har DMP lagt til grunn at 10 pasienter årlig vil få behandling med axi-cel dersom axi-cel innføres, se Tabell 42. Dette er et noe høyere anslag enn Gilead sitt anslag på [redacted] årlig.

Tabell 43. 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 axi-cel, dersom axi-cel blir innført	10	10	10	10	10
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med SoC, dersom axi-cel blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med SoC, dersom axi-cel IKKE blir innført	10	10	10	10	10

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 hovedanalyse. 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).

I Tabell 38 presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen, delt inn i kostnader for legemidlene og kostnader for påfølgende behandling. 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 44. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for axi-cel og SoC. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Axi-cel	3 393 801	0	0	0	0
Påfølgende behandling for axi-cel	52 505	37 667	21 625	14 511	10 629
SoC	221 698	55 084	13 570	3 343	824
Påfølgende behandling for SoC	174 492	54 763	13 491	3 323	819

5.3 Budsjettkonsekvenser

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi DMP mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. Det foreligger noen forskjeller i kostnader knyttet til medisinsk ressursbruk (MRU), administrasjon og transport mellom behandlingsarmene, men den samlede kostnadsforskjellen er liten. Derfor inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene, inkludert legemiddelkostnadene for påfølgende behandling, for axi-cel og komparatorer i analysen.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 43 mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 44.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 45, hvor kun legemiddelkostnader knyttet til behandlingen er inkludert. I Tabell 46 vises de estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden, hvor kun legemiddelkostnader knyttet til påfølgende behandling er inkludert.

Tabell 45. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av axi-cel til behandling av r/r FL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Inkluderer legemiddelkostnader for behandlingene, ekskludert kostnader for legemidler knyttet til påfølgende behandling.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Axi-cel blir innført	33 938 008	33 938 008	33 938 008	33 938 008	33 938 008
Axi-cel blir ikke innført	2 216 982	2 767 826	2 903 524	2 936 953	2 945 189
Budsjettvirkning av anbefaling	**31 721 025**	**31 170 182**	**31 034 483**	**31 001 054**	**30 992 819**

Tabell 46: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av axi-cel til behandling av r/r FL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Inkluderer kun legemiddelkostnader knyttet til påfølgende behandling.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Axi-cel blir innført	525 055	901 724	1 117 978	1 263 084	1 369 376
Axi-cel blir ikke innført	1 744 921	2 292 547	2 427 453	2 460 687	2 468 874
Budsjettvirkning av anbefaling	**-1 219 866**	**-1 390 823**	**-1 309 475**	**-1 197 603**	**-1 099 498**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene for legemiddelkostnader for behandlingen er om lag 32 millioner NOK det første året, og – 1,3 millioner NOK det første året for legemiddelkostnader knyttet til påfølgende behandling. Dette gir en total budsjettvirkning av legemiddelkostnader på omtrent 30,5 millioner NOK i det første året, 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. Helsedirektoratet. Lymfekreft – handlingsprogram. 2023.
2. Lymfekreftforeningen. Follikulært lymfom [Available from: https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/follikulaert/.
3. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. 2024.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-65.
5. Kreftlex. Non-Hodgkin lymfom [Available from: https://kreftlex.no/Lymfom-non-Hodgkin.
6. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(23):2516-22.
7. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood. 2022;139(11):1684-93.
8. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. Haematologica. 2023;108(3):822-32.
9. Flinn IW, Jacobson CA, Nastoupil LJ, Morschhauser F, Davies A, Buske C, et al. ZUMA-22: A phase 3, randomized controlled study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):TPS7579-TPS.
10. Shouse G, Kaempf A, Gordon MJ, Artz A, Yashar D, Sigmund AM, et al. A validated composite comorbidity index predicts outcomes of CAR T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2023;7(14):3516-29.
11. Salles G, Schuster SJ, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, von Tresckow B, et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). Hemasphere. 2022;6(7):e745.
12. Jacobson CA, Hemmer MT, Hu Z-H, Frank MJ, Popplewell L, Ahmed N, et al. Real-world early outcomes of axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):7509-.
13. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). PREPARATOMTALE - YESCARTA. 2025.
14. Wasterlid T, Dietrich CE, Oksanen A, Spangberg LD, Wahlin BE, Enblad G, et al. Treatment sequencing and impact of number of treatment lines on survival in follicular lymphoma: A national population-based study. EJHaem. 2024;5(3):516-26.
15. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after >/=2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Cancer. 2023;23(1):74.
16. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 2020;10(7):74.
17. Liu J, Hu Y, Zhao L, Nuersulitan R, Liu Y, Yu H, et al. Management and clinical outcomes of follicular lymphoma across continuous lines of treatments: a retrospective analysis in China. Front Oncol. 2023;13:1264723.
18. Oslo Universitetssykehus (OUS). e-håndboken - CAR-T lymfom - Standardisert pasientforløp [Available from: https://ehandboken.ous-hf.no/document/146933.
19. Wild et. al. PCN62. UTILITY ELICITATION IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA. ISPOR 2006.
20. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. Ann Oncol. 2008;19(3):570-6.
21. Papaioannou D, Rafia R, Rathbone J, Stevenson M, Buckley Woods H, Stevens J. Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2012;16(37):1-253, iii-iv.
22. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010;13(5):509-18.
23. Leonard JP, Trněny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhang H, et al. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQoL) IN RELAPSED/REFRACTORY (R/R) INDOLENT NHL IN THE PHASE 3 AUGMENT TRIAL OF RITUXIMAB (R) PLUS LENALIDOMIDE (R2) VERSUS R PLUS PLACEBO. Hematological Oncology. 2019;37(S2):232-4.

24. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2021_143: Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.; 2023.
25. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL) that relapses within 12 months from completion of, or is refractory to, first-line chemoimmunotherapy. . 2023.
26. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal - Lenalidomide for treated follicular lymphoma and marginal zone lymphoma [ID1374] 2020.
27. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2017_004: Gazyvaro (obinutuzumab) til førstelinjebehandling av avansert langsomtvoksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi. 2017.
28. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2016_013 Obinutuzumab (Gazyvaro) til behandling av follikulært lymfom som er refraktært til rituksimab eller rituksimabholdig regime 2017.
29. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and Quality of Life Outcomes. 2018;16(1):204.
30. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2017_093: Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric and young adult patients. 2018.
31. Helsedirektoratet. DRG list 2025 2025 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf.
32. Lovdata.no. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter 2024 [Available from: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-06-27-959.
33. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Dokumentasjon av enhetskostnader (Versjon 1.4) 2025 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/dokumentasjon-av-enhetskostnader-v1.4.pdf.
34. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Evidenssyntese

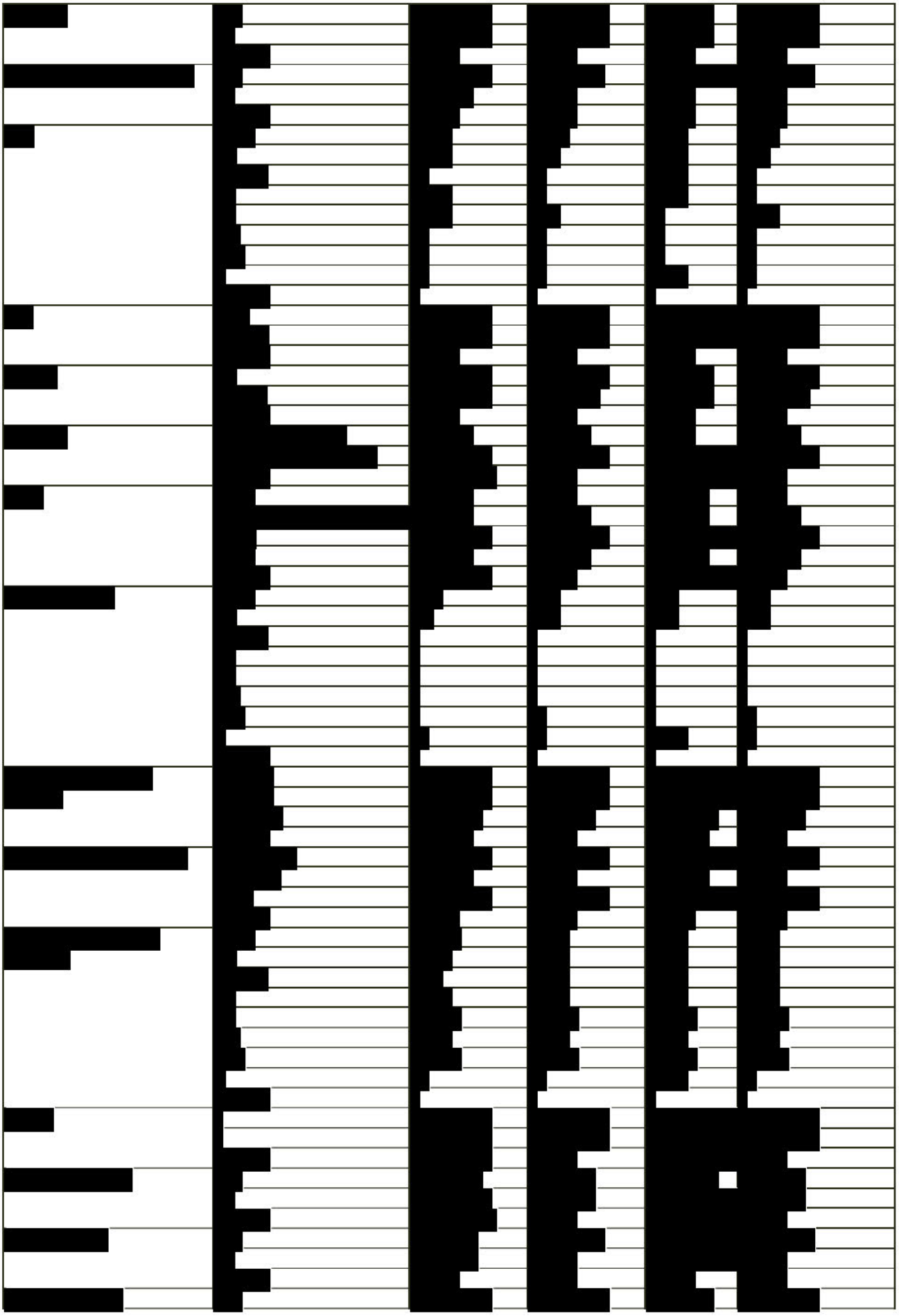
Innsendt

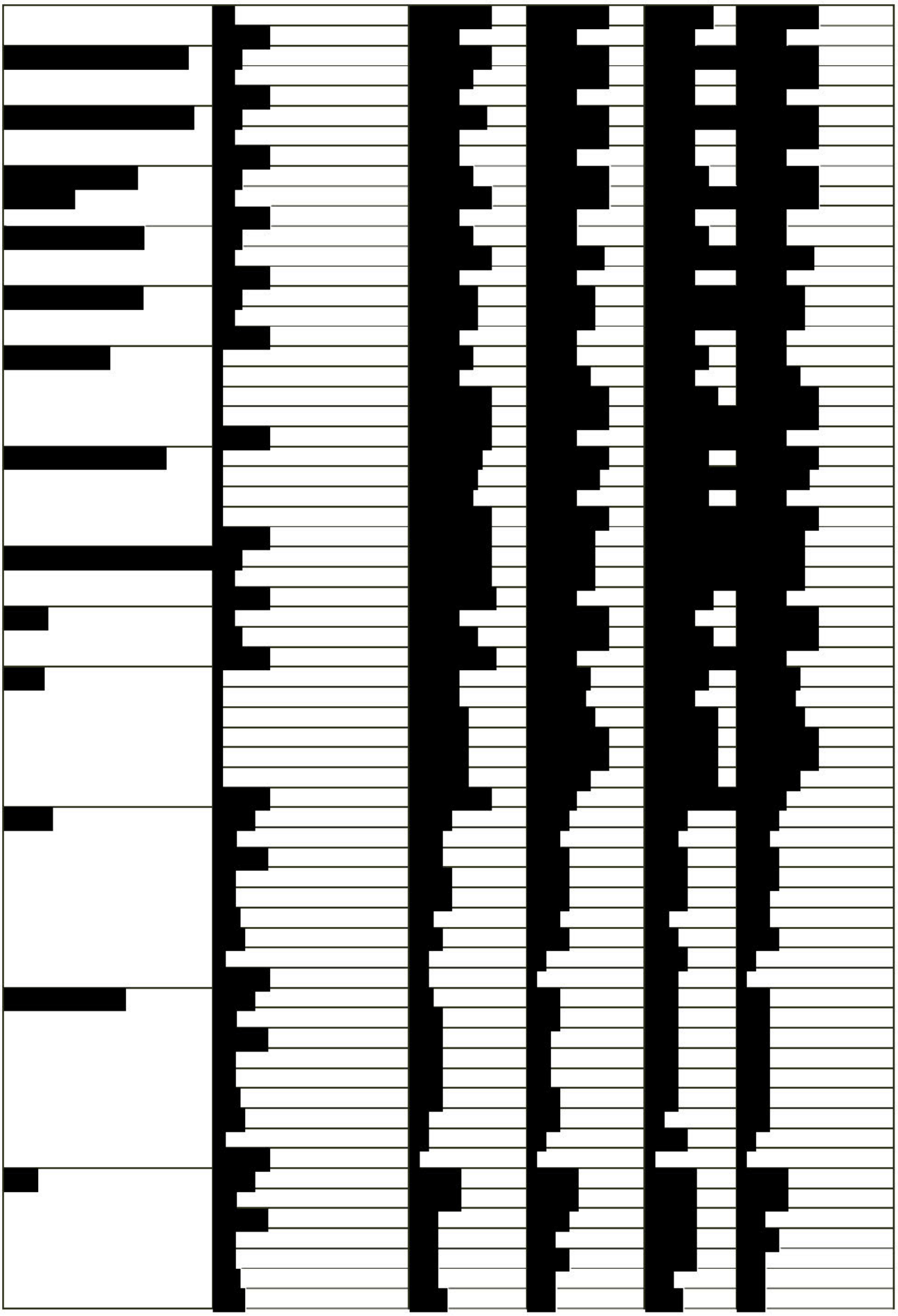
Evidenssyntesen er beskrevet i kapittel 2. Under er tabell med kriteriene for adekvat organfunksjon, tabell for baseline pasientkarakteristika før og etter vekting og figur med histogram av PS-verdiene for pasienter i ZUMA-5 og SCHOLAR-5.

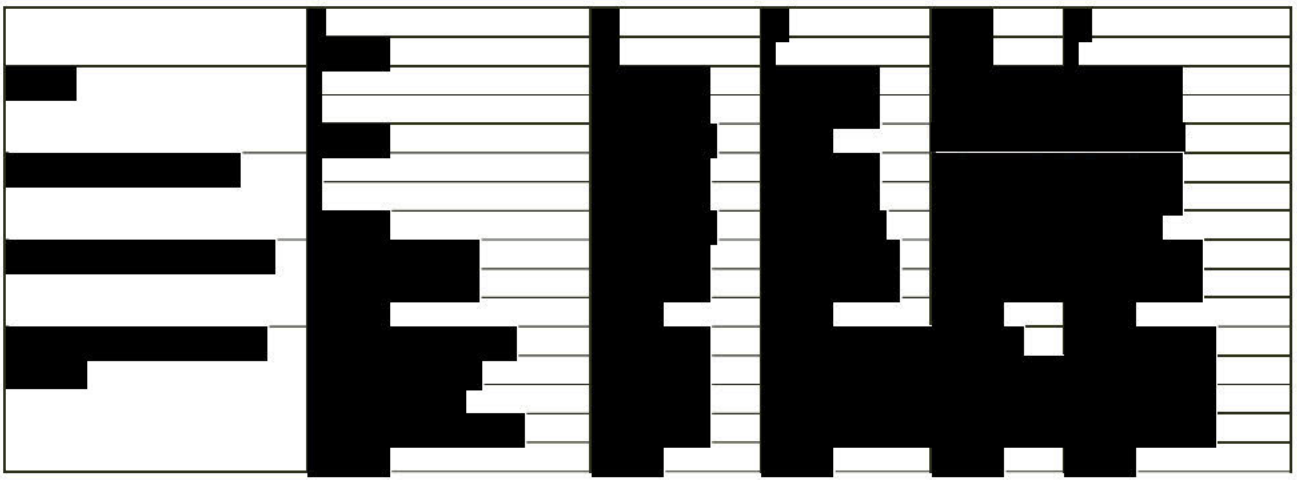
Tabell 47: Kriterier for adekvat organfunksjon

Organfunksjon	Kriterier
Nyrefunksjon	Kreatinin clearance (Cockcroft-Gault-formel) ≥ 60 ml/min
Leverfunksjon	Serum alanin-aminotransferase/aspartat-aminotransferase ≤ 2,5 ganger øvre normalgrense
	Totalt bilirubin ≤ 1,5 mg/dl (unntak: pasienter med Gilberts syndrom)
Hjertefunksjon	Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ≥ 50 %
	Ingen perikardvæske påvist ved ekkokardiografi
	Ingen klinisk signifikante arytmier
Lungefunksjon	Ingen klinisk signifikant pleuravæske
	Hvileoksygenmetning >92 % på romluft

Tabell 48: Baseline pasientkarakteristika før og etter PS-vekting







[redacted]

Figur 10: Histogram av «propensity score»-verdiene for pasienter i ZUMA-5 og SCHOLAR-5

Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 49. Dokumentasjon levert av Gilead for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Gilead
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativ hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plot*	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra ZUMA-5 og SCHOLAR-5 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra ZUMA-5 (for alle parametriserte endepunkter)	Nei
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	Ja

Totaloverlevelse (OS)

ZUMA-5 (axi-cel)

Figur 11: log-log cumulative hazards plot OS (axi-cel vs SoC)

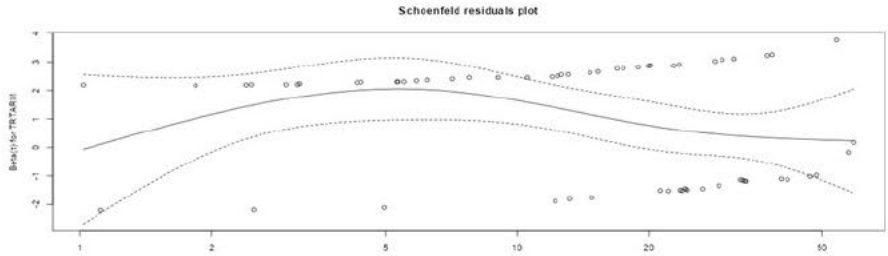
[redacted]

Figur 12: OS Schoenfeld residuals plot & test

Grambsch-Therneau test

	chisq	df	p
TRTARM	5.41	1.00	0.02
GLOBAL	5.41	1.00	0.02

Schoenfeld residuals plot



Tabell 50: Axi-cel OS: Resultater fra goodness-of-fit statistikk for standard parametriske modeller (uavhengige tilpasninger)

Distribution	AIC	BIC
Exponential	302.34	304.66
Gompertz	304.08	308.72
Log-logistic	303.68	308.31
Log-normal	304.15	308.78
Weibull	304.33	308.96
Generalized Gamma	305.85	312.80
Gamma	304.30	308.94

Figur 13: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i intervensjonsarmen for OS

[redacted]

Figur 14: Axi-cel OS: Hazard plots for OS

[redacted]

Tabell 51: Axi-cel OS: Goodness-of-fit statistiske resultater for mixed-cure modeller

Distribution	AIC	BIC
Exponential	303.9563	308.5913
Gompertz	302.2491	309.2016
Log-logistic	304.769	311.7214
Log-normal	306.1493	313.1018
Weibull	303.7866	310.739
Generalized Gamma	304.5762	313.8462
Gamma	304.5304	311.4829

Figur 15: Axi-cel OS: Mixture-cure models

[redacted]

Figur 16: Axi-cel OS: Hazard plots mixture-cure models

[redacted].

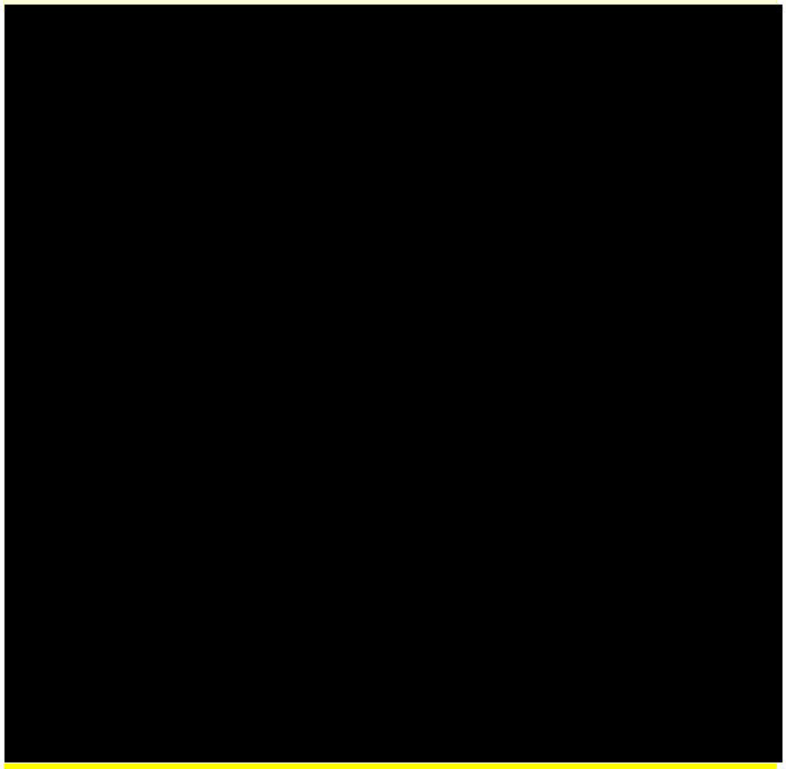
Tabell 52: Axi-cel OS: Goodness-of-fit statististiske resultater for splinemodeller

Distribution	AIC	BIC
hazard 1	306.18	313.13
hazard 2	303.21	312.48
hazard 3	305.23	316.82
odds 1	305.68	312.63
odds 2	303.33	312.60
odds 3	305.36	316.95
normal 1	did not converge	did not converge
normal 2	did not converge	did not converge
normal 3	305.65	317.23

Figur 17: Axi-cel OS: Splinemodeller

[redacted]

Figur 18: Parametrisk og glattet hasarder for OS KM for splinemodellene



Tabell 53: SoC OS: Goodness-of-fit statistiske resultater for standard parametriske modeller (uavhengig tilpasning)

Distribution	AIC	BIC
Exponential	360.21	362.62
Gompertz	349.45	354.27
Log-logistic	353.72	358.53
Log-normal	350.46	355.27
Weibull	358.55	363.36
Generalized Gamma	344.33	351.55
Gamma	359.92	364.73

SCHOLAR-5 (SoC)

Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i komparatorarmen for OS

[redacted]

Figur 19: SoC OS: standard parametriske modeller (SCHOLAR-5)

[redacted]

Figur 20: Parametriske og glattede hasarder for OS KM for de uavhengige modellene for SCHOLAR-5

[redacted]

Tabell 54: Goodness-of-fit statistiske resultater for mixted-cure modeller

Distribution	AIC	BIC
Exponential		
Gompertz	350.9172	358.1374
Log-logistic		
Log-normal		
Weibull		
Generalized Gamma	345.6282	355.255
Gamma	347.8885	355.1087

Figur 21: SoC OS: Mixted-cure modeler

[redacted]

Figur 22: SoC OS: Spline-modeller

Tabell 55: SoC OS: Goodness-of-fit statistiske resultater for Splinemodeller

Distribution	AIC	BIC
hazard 1	344.96	352.18
hazard 2	346.35	355.98
hazard 3	346.61	358.64
odds 1	344.78	352.00
odds 2	346.33	355.96
odds 3	346.35	358.38
normal 1	344.01	351.23
normal 2	345.71	355.34
normal 3	346.24	358.28

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

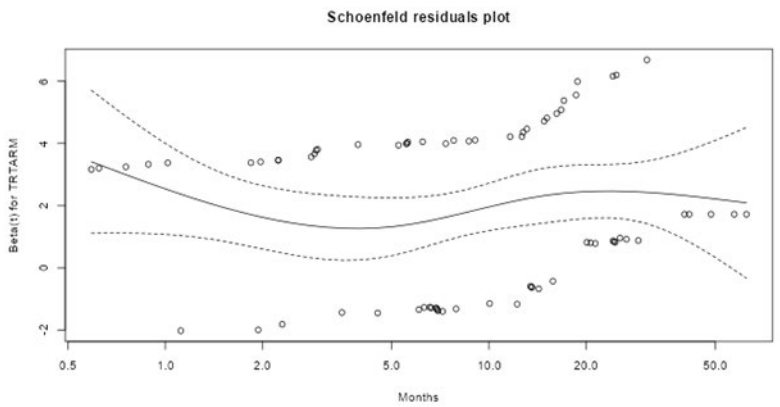
[redacted]

Figur 23: Log-log kumulativ hasardplot PFS (axi-cel vs SoC)

Grambsch-Therneau test

	chisq	df	p
TRTARM	0.47	1.00	0.49
GLOBAL	0.47	1.00	0.49

Schoenfeld residuals plot



Figur 24: PFS Schoenfels redisual-plot og test

Tabell 56: Axi-cel PFS: Goodness-of-fit statistiske resultater for standard parametriske modeler (uavhengig tilpasning)

Distribution	AIC	BIC
Exponential	373.44	375.76
Gompertz	370.70	375.34
Log-logistic	371.21	375.85
Log-normal	368.97	373.60
Weibull	374.03	378.67
Generalized Gamma	369.16	376.11
Gamma	374.61	379.24

ZUMA-5 (Axi-cel)

[redacted]

Figur 25: Sammenligning av ekstrapolerte parametriske PFS kurver for axi-cel

[redacted]

Figur 26: Parametriske og glattede hasarder for PFS KM for den uavhengige modellen for axi-cel

SCHOLAR-5 (SoC)

Tabell 57: SoC PFS: Goodness-of-fit statistiske resultater for Standard parametriske modeller (uavhengig tilpasning)

Distribution	AIC	BIC
Exponential	199.55	201.61
Gompertz	201.55	205.67
Log-logistic	203.14	207.26
Log-normal	200.45	204.57
Weibull	201.47	205.59
Generalized Gamma	202.38	208.56
Gamma	201.52	205.64

[redacted]

Figur 27: Sammenligning av ekstrapolerte parametriske PFS kurver for SCHOLAR-5

[redacted]

Figur 28: Parametriske og glattede hazarder for PFS KM for den individuelle modellen for SCHOLAR-5

Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 58. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Gilead?
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.	Delvis
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Nei

Tabell 59. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, 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 Gilead?
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

Appendiks 4: Kostnader

Tabell 60: Fordeling av legemidler i SoC-armen brukt i grunnanalysen (Kilde: Gilead)

Treatment	Drug	Market Share based on Norwegian clinical expert (%)	Vektet kostnad per mnd
Bendamustine + obinutuzumab	Bendamustine	6	NOK 46 329
	Obinutuzumab		
	Obinutuzumab (maintenance)		
Bendamustine + rituximab	Bendamustine	10	
	Rituximab		
CHOP + Obinutuzumab	Cyclophosphamide	4	
	Doxorubicin		
	Vincristine		
	Prednisolone		
	Obinutuzumab (induction)		
	Obinutuzumab (maintenance)		
CVP + Obinutuzumab	Cyclophosphamide	3	
	Vincristine		
	Prednisolone		
	Obinutuzumab (induction)		
	Obinutuzumab (maintenance)		
CVP + rituximab	Cyclophosphamide	3	
	Vincristine		
	Prednisolone		
	Rituximab		
	Rituximab (maintenance)		
Lenalidomide	Lenalidomide	1	
Lenalidomide + rituximab	Lenalidomide	15	
	Rituximab		
Lenalidomide + obinutuzumab	Lenalidomide	10	
	Obinutuzumab		
Rituximab	Rituximab	0.0	
Rituximab + bortezomib	Rituximab	0.0	
	Bortezomib		
R-CHOP	Rituximab	2	
	Cyclophosphamide		
	Doxorubicin		
	Vincristine		
	Prednisolone		
	Rituximab (maintenance)		
CVP	Cyclophosphamide	10	
	Vincristine		
	Prednisolone		

Treatment	Drug	Market Share based on Norwegian clinical expert (%)	Vektet kostnad per mnd
IME + rituximab	Ifosfamide	20	
	Methotrexate		
	Etoposide		
	Rituximab		
R-GemOx	Rituximab	5	
	Gemcitabine		
	Oxaliplatin		
GDP	Gemcitabine	2.5	
	Dexamethasone		
	Cisplatin		
R-EPOCH	Rituximab	2.5	
	Etoposide		
	Prednisolone		
	Vincristine		
	Cyclophosphamide		
	Doxorubicin		
Allogeneic SCT (stem-cell treatment)	N/A	5	
Autologous SCT (stem-cell treatment)	N/A	1	

Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med SoC. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.
Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata og innspill fra medisinske fageksperter
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[4]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[5] . Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
   I den helseøkonomiske analysen har tilstanden PFS livskvalitetsvekt 0,847 for en gjennomsnittlig 60 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 60-åring lavere – den er 0,811 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0.811/0.847.
4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
5) $APT = QALYs_A – P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen
Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.
DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[6] for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al [7]. De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (34), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[8] (0,811) og 71-

[4] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[5] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[6] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[7] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[8] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[9] av rådata fra Stavem et al[10]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[11]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[9] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[10] Stavem- personlig kommunikasjon
[11] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	**36**	38,85	0,870	**72**	11,68	0,808
1	70,19	0,926	**37**	38,01	0,870	**73**	11,05	0,808
2	69,29	0,926	**38**	37,16	0,870	**74**	10,44	0,808
3	68,37	0,926	**39**	36,32	0,870	**75**	9,83	0,808
4	67,45	0,926	**40**	35,48	0,870	**76**	9,24	0,808
5	66,54	0,926	**41**	34,65	0,846	**77**	8,66	0,808
6	65,62	0,926	**42**	33,84	0,846	**78**	8,09	0,808
7	64,70	0,926	**43**	33,03	0,846	**79**	7,53	0,808
8	63,78	0,926	**44**	32,22	0,846	**80**	6,99	0,808
9	62,86	0,926	**45**	31,40	0,846	**81**	6,48	0,730
10	61,94	0,926	**46**	30,60	0,846	**82**	6,05	0,730
11	61,01	0,926	**47**	29,79	0,846	**83**	5,62	0,730
12	60,09	0,926	**48**	28,98	0,846	**84**	5,21	0,730
13	59,17	0,926	**49**	28,18	0,846	**85**	4,83	0,730
14	58,25	0,926	**50**	27,37	0,846	**86**	4,45	0,730
15	57,33	0,926	**51**	26,59	0,811	**87**	4,11	0,730
16	56,41	0,926	**52**	25,82	0,811	**88**	3,78	0,730
17	55,50	0,926	**53**	25,07	0,811	**89**	3,47	0,730
18	54,59	0,926	**54**	24,32	0,811	**90**	3,19	0,730
19	53,70	0,906	**55**	23,57	0,811	**91**	2,93	0,730
20	52,81	0,906	**56**	22,82	0,811	**92**	2,68	0,730
21	51,92	0,906	**57**	22,08	0,811	**93**	2,47	0,730
22	51,04	0,906	**58**	21,34	0,811	**94**	2,29	0,730
23	50,15	0,906	**59**	20,60	0,811	**95**	2,10	0,730
24	49,27	0,906	**60**	19,88	0,811	**96**	1,94	0,730
25	48,38	0,906	**61**	19,15	0,811	**97**	1,83	0,730
26	47,50	0,906	**62**	18,43	0,811	**98**	1,71	0,730
27	46,61	0,906	**63**	17,72	0,811	**99**	1,55	0,730

28	45,72	0,906	**64**	17,02	0,811	**100**	1,41	0,730
29	44,83	0,906	**65**	16,32	0,811	**101**	1,30	0,730
30	43,95	0,906	**66**	15,64	0,811	**102**	1,29	0,730
31	43,08	0,870	**67**	14,96	0,811	**103**	1,19	0,730
32	42,24	0,870	**68**	14,29	0,811	**104**	1,09	0,730
33	41,39	0,870	**69**	13,62	0,811	**105**	0,87	0,730
34	40,54	0,870	**70**	12,97	0,811	**106**	0,37	0,730
35	39,70	0,870	**71**	12,31	0,808			

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse 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.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

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