Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Polatuzumabvedotin (Polivy)

i kombinasjon med R-CHP til voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

ID2022_021

20.03.2024

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, 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. DMP sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

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

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

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

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets 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 det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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

Noe av informasjonen i DMP sine rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMP sine hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemidlet Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med R-CHOP. DMP har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at polatuzumabvedotin + R-CHP 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. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche Norge AS.

Formalia	
Bestilling	ID2022_021 Polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med R-CHP til behandling av voksne med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)
Legemiddelfirma	Roche Norge AS
Preparat	Polivy
Virkestoff	polatuzumabvedotin
ATC-kode	L01XC37
Aktuell indikasjon	Polivy, i kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CHP), er indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)
Virkningsmekanisme	Antistoff-legemiddelkonjungat, hvor anti-CD79b gir målrettet levering av det celletoksiske stoffet monometylauristatin E til lymfomcellene
Dosering	Anbefalt dose er 1,8 mg/kg som intravenøs infusjon hver 21. dag i kombinasjon med R-CHP (rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison) i seks sykluser. Prednison gis på dag 1-5 i hver syklus, og de resterende legemidlene gis på dag 1 etter prednison. Syklus 7 og 8 består av rituksimab som monoterapi.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: *Kostnad-per-QALY* Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater av IKER og budsjett med konfidensielle priser vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom

Om sykdommen	Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er en aggressiv lymfekreft. Det er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins-lymfomer (NHL), og oppstår fra modne B-celler. DLBCL forekommer i alle aldersgrupper med økende insidens hos eldre. Rundt 2/3 diagnostiseres med avansert sykdom (stadium III eller IV). Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har pasientene kort levetid på høyst noen måneder, men med rask behandling med kjemoterapi i ulike kombinasjoner blir omtrent halvparten av pasientene kurert med dagens førstelinjebehandling. For de resterende pasientene er det imidlertid behov for mer effektive alternativer til dagens behandling.
Pasientgrunnlag i Norge	Ca. 380 nye pasienter med DLBCL diagnostiseres årlig. Det anslås at ca. 150 av disse kan være aktuelle for behandling med polatuzumabvedotin.
Behandling i norsk klinisk praksis	Anbefalt 1. linjebehandling er R-CHOP (rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og vinkristin sammen med prednison). Regimet modifiseres med evt. tillegg av etoposid, justeringer i sykluslengde, antall sykluser og etterfølgende behandling (stråling eller rituksimab monoterapi), avhengig av alder, risiko og allmenntilstand. Polatuzumabvedotin + R-CHP vil hovedsakelig erstatte behandling hos pasienter som i dag får standard R-CHOP-behandling.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med tidligere ubehandlet DLBCL
Intervensjon	Polatuzumabvedotin + R-CHP
Komparator	R-CHOP
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	POLARIX (dobbelblindet, randomisert fase III-studie)
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 60 år

DMP sin hovedanalyse
DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Roche og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Polatuzumabvedotin + R-CHP	R-CHOP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 683 382	2 279 270	404 112
Totale QALYs	9,63	9,44	0,18
Totale leveår	12,17	11,96	0,21
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 194 133
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 929 125

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

DMP har vurdert nytte:
Effekt og sikkerhet av polatuzumabvedotin i kombinasjon med R-CHP sammenlignet med R-CHOP er dokumentert i den dobbeltblinde randomiserte studien POLARIX, dvs. at studien undersøker effekt av å erstatte vinkristin med polatuzumabvedotin i R-CHOP-regimet. Studiens vurderes å være relevant for norsk klinisk praksis, inkludert relevant komparator og representativ studiepopulasjon. Studien inkluderte totalt 879 pasienter med tidligere ubehandlet DLBCL. Studien viste statistisk signifikant bedre PFS hos pasienter som fikk polatuzumabvedotin + R-CHP enn pasienter som fikk R-CHOP. Hasardratio (HR) var 0,76 (0,60-0,97), p-verdi 0,0298 ved siste datakutt (15. juni 2022, etter median 30,9 måneder oppfølging). Median PFS ble imidlertid ikke nådd, 27 % i polatuzumabvedotin- og 33 % i R-CHOP-armen hadde progrediert eller dødd. Det utgjør en forskjell på kun 25 hendelser blant de 879 pasientene, og den kliniske relevansen kan diskuteres å være relativt begrenset. POLARIX viste ikke signifikante forskjeller i OS.

PSF- og OS-estimater inngår i den helseøkonomiske modellen og er framskrevet utover studieperioden ved hjelp av en parametrisk overlevelsesmodell. I DMP sin hovedanalyse er Kaplan-Meierkurver for PFS fra POLARIX benyttet frem til måned 42 med parametrisk hale med generalisert gamma. Til sammenligning benyttet Roche Kaplan-Meierkurver fra POLARIX, utvidet med en ekstern studie, GOYA med lengre oppfølgingstid enn POLARIX, etter propensity score (PS)-vekting. Sammenlignet med data kun fra POLARIX, øker inkludering av GOYA remisjonsfraksjonen for polatuzumabvedotin-armen (med MCM generalisert gamma) som resulterer i en høyere andel kurerte pasienter og bedre livskvalitet mens i komparatorarmen reduseres remisjonsfraksjonen. DMP kan ikke utelukke at bruken av eksterne data fører til bias. Følgelig aksepteres ikke bruken av GOYA direkte i modellen da det anses som unødvendig og bruk av GOYA introduserer ytterligere antagelser og usikkerhet. DMP har akseptert modellering av PFS og OS med kur-miksturmodellering (MCM) med generalisert gamma parametrisering. MCM vurderes som klinisk plausibelt fordi en stor andel (60-70 %) av de aktuelle pasientene blir kurert med dagens standardbehandling. DMP tror forskjellene i OS er mindre enn i Roche sin grunnanalyse siden det ikke er dokumentert forskjeller i OS i POLARIX og det er antatt at en stor andel av pasientene som progredierer vil få kurativ behandling med CAR-T og stamcellebehandling i andrelinje. For OS velger derfor DMP

fullparametrisert MCM basert på POLARIX fremfor Roche sin tilnærming med direkte Kaplan-Meier-kurver fra POLARIX med parametrisk hale, noe som reduserer den modellerte OS-gevinsten.

I DMP sin hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med polatuzumabvedotin + R-CHP i gjennomsnitt får 0,18 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med R-CHOP. Dokumentasjonen på helserelatert livskvalitet kommer fra samme studie som relativ effekt, med det foretrukne instrumentet EQ-5D.

Resultater fra POLARIX tyder på at sikkerhetsprofilen til polatuzumabvedotin + R-CHP i hovedsak er sammenlignbar med sikkerhetsprofilen til R-CHOP. Å bytte ut vinkristin med polatuzumabvedotin førte ikke til bedring i kjente bivirkninger av R-CHOP-regimet slik som perifer nevropati, som beskrevet i «European Public Assessment Report» (EPAR). Endringer i bivirkninger gir lite utslag på resultatet av de helseøkonomiske analysene.

DMP har vurdert ressursbruk:
Legemiddelkostnaden for seks behandlingssykluser med polatuzumabvedotin + R-CHP er om lag 860 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med påfølgende behandling, administrasjon, håndtering av bivirkninger og oppfølging og monitorering av sykdommen. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med polatuzumabvedotin + R-CHP er 2,7 millioner NOK per pasient. Dette er 400 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med R-CHOP.

DMP har estimert at merkostnad for polatuzumabvedotin + R-CHP sammenliknet med R-CHOP basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

I underkant av 2,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
I underkant av 2 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har vurdert alvorlighet:
DLBCL er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at tidligere ubehandlet DLBCL for denne populasjonen behandlet med R-CHOP har et absolutt prognosetap (APT) på et sted mellom 1,9 og 2,6 QALYs. Alvorligheten til subgruppen med IPI 3-5 er noe høyere enn dette.

DMP har vurdert budsjettvirkninger:
DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk polatuzumabvedotin ved behandling av ubehandlet DLBCL vil være i underkant av 130 millioner NOK per år, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Kostnadene inkluderer ikke administrasjonskostnader eller påfølgende behandling. Det betyr at budsjettberegningene ikke tar hensyn til eventuelle besparelser knyttet til senere behandling.

DMP har vurdert usikkerhet:
PFS-gevinsten ved behandling med polatuzumabvedotin er relativt liten, noe som også begrenser den kliniske relevansen, som også er diskutert i EPAR. Subgruppeanalyser av primærendepunktet PFS tydet på manglende effektgevinst hos pasienter med IPI (International Prognostic Index)-skår 2 og hos pasienter med «*bulky*» sykdom, og noe bedre effekt hos pasienter med IPI 3-5 enn ITT-populasjonen. Randomisering av pasienter i studien var også stratifisert etter IPI-skår (IPI 2 vs IPI 3-5) og «*bulky*» sykdom. Roche ønsket å basere metodevurderingen på pasienter med IPI 3-5, med begrunnelse i at det er nesten utelukkende denne populasjonen som er relevant for behandlingen. Ifølge de medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med er det imidlertid pasienter med høy risiko for tilbakefall med IPI ≥ 2 som er relevant pasientpopulasjon for polatuzumabvedotin i 1. linje. Resultatene for pasienter med

IPI 3-5 er svært usikre, fordi studien ikke er designet for å påvise effekter i subgrupper. I tillegg er PFS-data umodne og forskjellene mellom behandlingsarmene er basert på relativt få hendelser, noe som medfører svært usikre resultater for subgruppene. DMP har derfor basert sine analyser på ITT-populasjonen, og inkludert en analyse med IPI 3-5 som scenarioanalyse.

I POLARIX er det ikke dokumentert forskjeller i OS, og det er usikkert om den dokumenterte PFS-gevinsten medfører en OS-gevinst over tid. Et scenario som antar omtrent lik OS fører til at IKER blir omtrent 5,4 millioner. Både PFS- og OS-dataene var umodne i studiens oppfølgingstid. Dette fører til usikkerhet i framskrivingen av PFS og OS. DMP har derfor utført en rekke ulike plausible scenarier for framskriving av effekten. Ved endringer til to andre plausible funksjoner for framskriving av PFS, MCM lognormal og MCM gamma, øker IKER med henholdsvis 640 000 og 150 000. Ved å velge en funksjon for framskriving av OS som dobler de inkrementelle gevinstene, MCM lognormal, reduseres IKER med nesten en million. Dersom man i tillegg modellerer med den samme funksjonen for PFS, blir IKER redusert med 530 000. Den helseøkonomiske modellen tar ikke eksplisitt hensyn til at pasientene kan gjennomgå flere behandlingslinjer og at pasienter kan bli kurert i begge behandlingsarmer, også i senere behandlingslinjer. Behandling i senere linjer både i studien og i klinisk praksis gjør at det er vanskelig å estimere effekten av behandlingen gitt i første linje, på totaloverlevelse.

Nytten ved progrediert sykdom fra POLARIX samsvarer godt med nytten ved PFS i andre metodevurderinger av DLBCL i senere linje. Det er likevel vanskelig å validere nytten ved progrediert sykdom siden det er et helsestadium som ikke fanger opp kompleksiteten og heterogeniteten av disse pasientene i klinisk praksis. Nytten samlet inn fra POLARIX representer nytten hos pasienter som blir kurert ved senere behandling linjer, men den er trolig overestimert hos pasienter som progredierer også på senere behandlingslinjer. En alternativ plausibel kilde til nyttevekter, GOYA-studien, gir en lavere nytte ved PD sammenlignet med POLARIX (0,734 versus 0,769) som gjør at IKER går ned omtrent 250 000. Bruk av GOYA som kilde til nyttevekter for PD gir i gjennomsnitt 0,21 flere QALYs, sammenlignet med 0,18 QALYs i DMP sin grunnanalyse.

Den marginale nytteverdien gjør at de helseøkonomiske analysene er sensitive for små endringer i både effekt og kostnader. Særlig kostnadene ved progrediert sykdom og påfølgende behandling gir store utslag på IKER. DMP tror at kostnaden ved progrediert sykdom ligger et sted mellom 2 000 og 5 500 NOK per uke. Endringer til disse verdiene gjør at IKER endres og reduseres med ca. 360 000. Et scenario der kostnadene ved påfølgende behandling er i samsvar med påfølgende behandling i POLARIX gjør at IKER øker med 400 000 NOK.

Samlet sett vurderer DMP at usikkerheten i denne saken er stor på grunn av umodne data og en beskjeden effekt på PFS. Det er usikkert om PFS gevinsten fører til gevinst i OS over tid.

Innholdsfortegnelse

FORORD 2

SAMMENDRAG 3

Metode 3

Ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom 4

Helseøkonomisk analyse 4

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 5

INNHOLDSFORTEGNELSE 8

LOGG 10

ORDLISTE 12

1 BAKGRUNN 13

1.1 Problemstilling 13

1.2 Tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) 13
1.2.1 Pasientgrunnlag 14

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap 14

1.4 Behandling av tidligere ubehandlet DLBCL 14
1.4.1 Behandling med polatuzumabvedotin 14
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis 15
1.4.3 Komparator 16

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT 17

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier 17

3 PICO 19

3.1 Pasientpopulasjon 19

3.2 Intervensjon 22

3.3 Komparator 23

3.4 Utfallsmål 24
3.4.1 Effekt 24
3.4.2 Bivirkninger 40
3.4.3 Helsenytte/helsetap 42

4 ØKONOMISK ANALYSE ... 46

4.1 Modell, metode og forutsetninger ... 46
4.1.1 Analyseperspektiv ... 47

4.2 Ressursbruk, kostnader og relaterte input i helseøkonomisk modell ... 47
4.2.1 Legemiddelkostnader ... 47
4.2.2 Administrasjonskostnader ... 50
4.2.3 Påfølgende behandling ... 50
4.2.4 Kostnader for håndtering av bivirkninger ... 52
4.2.5 Kostnader forbundet med helsestadier, monitorering og oppfølging ... 53

4.3 Resultater ... 54
4.3.1 Firmaets grunnanalyse ... 54
4.3.2 DMP sin hovedanalyse ... 55
4.3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser ... 57
4.3.4 DMP sin konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio ... 59

5 BUDSJETTKONSEKVENSER ... 60

5.1 Introduksjon ... 60
5.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle pasienter for behandling med Polivy ... 60
5.1.2 Estimat av legemiddelutgift per pasient ... 60

5.2 Budsjettkonsekvenser ... 61
5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 61

REFERANSER ... 63

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER ... 65

APPENDIKS 2: STATISTISKE PLOTT OG VERDIER FOR STATISTISK TILPASNING, ITT-POPULASJONEN ... 69

APPENDIKS 3: STATISTISKE PLOTT OG VERDIER FOR STATISTISK TILPASNING, IPI 3-5-POPULASJONEN ... 78

APPENDIKS 4: MÅLINGER AV LIVSKVALITET ETTER HELSETILSTAND ... 89

APPENDIKS 5: ANTAGELSER FOR KOSTNADSBEREGNINGER ... 90

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT ... 94

Logg

Bestilling:	***ID2022_021: Polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med R-CHP til behandling av voksne med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)***
Forslagstiller:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Legemiddelfirma:	Roche Norge AS
Preparat:	Polivy
Virkestoff:	polatuzumabvedotin
Indikasjon:	Polivy, i kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CHP), er indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)
ATC-nr:	L01XC37

Prosess

Tidspunkt for indikasjonsutvidelsen	24-05-2022
Dokumentasjon bestilt av DMP	14-02-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	17-06-2022 (Levert på deler av bestillingen, subgruppe IPI 3-5) 23-11-22 (Levert etter bestilling, ITT-populasjon)
Saken tildelt saksutredere	22-08-2022
Klinikere kontaktet for første gang	10-10-2022
LIS kontaktet for første gang av DMP	01-12-2022
DMP bedt om ytterligere dokumentasjon	14-09-2022, 21-03-2023 og 12-09-2023
Ytterligere dokumentasjon mottatt av DMP	23-11-2022, 04-05-2023 og 21-09-2023
Rapport ferdigstilt:	20-03-2024
Saksbehandlingstid:	Fra dokumentasjon levert etter bestilling: 483 dager, hvorav 54 i påvente av ytterligere opplysninger fra firma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos DMP på 429 dager.

Saksutredere:	Ane Funderud Solveig Bryn Helga Haugom Olsen Ania Urbaniak
Medisinske fageksperter:	Julian Hamfjord Anders Engebretsen
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.	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CR	Komplett respons
EFS	Hendelsesfri overlevelse
DLBCL	Diffust storcellet B-cellelymfom
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPI	International Prognostic Index
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MCM	mixture cure model, kur-miksturmodell
MVA	Merverdiavgift
NHL	Non-Hodgkins lymfom
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R-CHOP	Rituksimab - syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednison
R-CHP	Rituksimab - syklofosfamid, doksorubicin og prednison

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved behandling med polatuzumabvedotin i kombinasjon med R-CHP mot tidligere ubehandlet DLBCL i henhold til bestilling ID2022_021 fra Bestillerforum.

ID2022_021: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med R-CHP til behandling av voksne med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Polivy er et antistoff-legemiddelkonjungat, hvor anti-CD79b gir målrettet levering av det celletoksiske stoffet monometylauristatin E til lymfomcellene. Polivy er tidligere metodevurdert og besluttet innført til behandling av residiverende eller refraktært DLBCL i kombinasjon med rituksimab og bendamustin (ID2019_035, innført fra februar 2021). I mai 2022 ble godkjent indikasjon for polatuzumabvedotin utvidet til å omfatte 1. linjebehandling i kombinasjon med R-CHP (*Polivy, i kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CHP), er indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)*. Denne metodevurderingen omhandler indikasjonsutvidelsen.

Roche Norge AS har sendt inn en kostnad-per-QALY-analyse der polatuzumab + R-CHP er sammenlignet med R-CHOP.

1.2 Tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er en aggressiv ondartet lymfekreft. Det er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfomer (NHL) og utgjør ca. 1/3 av alle NHL. DLBCL oppstår fra modne B-celler, og gruppen er heterogen med tanke på genetiske endringer. Oftest er endringer i BCL6-, BCL2- eller MYC-genet involvert. DLBCL kan deles inn i tre undergrupper, germinalcentercellederivert DLBCL, aktivert B-celle-lik DCBCL og en siste gruppe med tilfeller som ikke tilhører noen av de andre to.

DLBCL forekommer i alle aldersgrupper med økende insidens hos eldre med median alder ved diagnose på ca. 71 år (1). Omtrent like mange menn og kvinner rammes. Rundt 2/3 diagnostiseres med avansert sykdom (stadium III eller IV). Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har pasientene kort levetid på høyst noen måneder, men med rask behandling med kjemoterapi i ulike kombinasjoner blir omtrent halvparten av pasientene kurert med dagens førstelinjebehandling. Femårsoverlevelse er i overkant av 60 % totalt sett(1) og høyere hos yngre, og er oftest synonymt med kurasjon.

Kurasjon i førstelinje har størst sjanse for å lykkes, mens behandling i senere linje har dårligere prognose samt er assosiert med betydelig bivirkningsbyrde. DLBCL er generelt en raskt utviklende sykdom som påvirker livskvalitet, blant annet pga. redusert allmenntilstand, nattesvette, feber, vekttap, forstørrede lymfeknuter som kan gi organkomplikasjoner, i tillegg til psykologiske aspekter som søvnvansker og angst.

International Prognostic Index (IPI) for aggressiv NHL benyttes for prognose og behandlingsvalg og baserer seg på hvor mange av de fem uavhengige utfallsprediktorene under som er oppfylt (2):

- Alder > 60 år
- Forhøyet serumnivå av laktatdehydrogenase (LDH)
- > 1 ekstranodal tumorlokalisasjon

- o WHO-status ≥ 2
- o Ann Arbor-stadium III/IV

Ingen eller én oppfylt prediktor (IPI 0 eller 1) karakteriseres som lav risiko, IPI 2 eller 3 som medium risiko og IPI 4 eller 5 som høy risiko.

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det ble registrert 1 148 nye tilfeller av non-Hodgkins lymfom i Norge i 2022 (3). DLBCL er antatt å utgjøre 1/3 av non-Hodgkin lymfomer, som tilsvarer ca. 380 pasienter nye pasienter årlig. Det er vanskelig å fastslå hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med polatuzumabvedotin i 1. linje, men kliniske eksperter DMP har kontaktet tror rundt 150 pasienter kan være aktuelle for behandlingen årlig.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med tidligere ubehandlet DLBCL. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på et sted mellom ca. 1,9 og 2,6 QALYs.

1.4 Behandling av tidligere ubehandlet DLBCL

1.4.1 Behandling med polatuzumabvedotin

Indikasjon

Polivy, i kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CHP), er indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet DLBCL.
Polivy er også indisert for behandling av voksne pasienter med residivert/refraktært DLBCL som ikke er kandidater for hematopoetisk stamcelletransplantasjon, i kombinasjon med bendamustin og rituksimab.

Virkningsmekanisme

Polatuzumabvedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat. Det består av monometylauristatin E (MMAE) som er kovalent bundet til et humanisert immunoglobulin G1 monoklonalt antistoff. Det monoklonale antistoffet binder seg til CD79b på B-celler, inkludert maligne B-celler, og uttrykkes på > 95 % av diffuse storcellete B-cellelymfomer. Ved binding til CD79b blir polatuzumabvedotin raskt internalisert og bindingen spaltet av lysosomale proteaser, slik at MMAE frigjøres. MMAE binder seg til mikrotubuli og hemmer celledeling og induserer apoptose (celledød).

Dosering

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg som intravenøs infusjon hver 21. dag i kombinasjon med R-CHP (rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison) i 6 sykluser. Prednison gis på dag 1-5 i hver syklus, og de resterende legemidlene gis på dag 1 etter prednison. Syklus 7 og 8 består av rituksimab som monoterapi. Før administrering av polatuzumabvedotin skal pasienten premedisineres med antihistamin og antipyretikum. Dosejusteringer ved bivirkninger er beskrevet i preparatomtalen (4).

Bivirkninger
De vanligste rapporterte bivirkningene var perifer nevropati (52,9 %), kvalme (41,6 %), nøytropeni (38,4 %) og diaré (30,8 %). De vanligste alvorlige bivirkningene var febril nøytropeni (10,6 %) og pneumoni (5,3 %). Bivirkninger som førte til seponering av behandling hos > 1 % av pasientene behandlet med Polivy + R-CHP var pneumoni (1,1 %).

Se preparatomtalen til polatuzumabvedotin for mer informasjon (4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer beskriver retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med DLBCL (2). Anbefalt 1. linjebehandling er immunkjemoterapi med oppstart så raskt som mulig, hvor førstevalg er behandlingsregimet R-CHOP (rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og vinkristin sammen med prednison). Regimet modifiseres med evt. tillegg av etoposid, justeringer i sykluslengde, antall sykluser og etterfølgende behandling (stråling eller rituksimab monoterapi), avhengig av alder, risiko og allmenntilstand. Anbefalingene fra handlingsprogrammet er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 1: Oppsummering av behandlingsanbefalinger for tidligere ubehandlet DLBCL (ihht handlingsprogrammet)

	Regime	Lengde per kur (dager)	Antall kurer	Etterfølgende behandling
18-65 år				
Stadium I/II$_1$A	R-CHOP	14/21	3-6 kurer	+ stråleterapi
IPI 0		21	4 kurer	+ 2 kurer rituksimab alene
Stadium II$_2$-IV	R-CHO(E)P	14/21	6 kurer	
aaIPI 2-3 / IPI 3-5		14/21	6 kurer	+ 2 kurer rituksimab alene
Dobbelhit	(DA)R-EPOCH			
Over 65 år				
Stadium I/II$_1$A	R-CHOP	14/21	3-6 kurer	+ stråleterapi
IPI 1		21	4 kurer	+ 2 kurer rituksimab alene
Stadium II$_2$-IV	R-CHOP	14/21	6 kurer	+ 2 kurer rituksimab alene
Høy alder og komormiditeter	Alternative regimer, f.eks. palliativ behandling eller redusert dosering (R-mini-CHOP aktuelt > 80 år)			

R-CHOP = rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednison
E = etoposid
DA = dose adjusted ((DA)R-EPOCH er et intensivert regime)

De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med mener det er et stort behov for forbedret 1. linjebehandling. Selv om over halvparten av pasientene blir kurert er det fortsatt 40 % som er refraktære eller progredierer etter dagens 1. linjebehandling som har betydelig dårligere prognose. I

tillegg kan bivirkningsbyrden bli høy ved senere linjers behandling. Det har vært få fremskritt i 1. linjebehandling av DLBCL de senere år.

Dersom polatuzumabvedotin eventuelt innføres som 1. linjebehandling mener medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med at det i størst grad vil erstatte behandling hos pasienter med forhøyet risiko for tilbakefall (IPI-skår ≥ 2). Disse behandles i dag primært med R-CHOP, og har klart behov for mer effektiv behandling. Yngre pasienter kan eventuelt få intensivert R-CHOP, dvs. tillegg av etoposid, eller hyppigere kur (hver 14. dag istedenfor hver 21. dag) etter individuell vurdering. Det mangler imidlertid robuste sammenlignende studier på om dette er bedre enn standard R-CHOP. Polatuzumabvedotin vil derfor også være aktuelt for enkelte yngre pasienter med forhøyet risiko for tilbakefall. Polatuzumabvedotin + R-CHP er per nå mindre aktuelt hos de eldste pasientene (> 80 år eller > 75 år med komorbiditeter), men den pågående studien POLAR BEAR tester effekt og tolerabilitet hos denne pasientgruppen og kan evt. medføre økt bruk. Disse pasientene får i dag alternative behandlingsregimer med redusert dosering.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener DMP at relevant komparator for denne metodevurderingen er R-CHOP.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Dokumentasjonen som ligger til grunn for innsendt relativ effekt er den pivotale studie POLARIX, som også lå til grunn for utvidelsen av indikasjonen til Polivy til 1. linje.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Den pivotale studien POLARIX er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 2: Oversikt over innsendt studie som er relevant for metodevurderingen

POLARIX (NCT03274492)	
Studiedesign	Dobbelblindet, randomisert fase III-studie
Studielokasjon	Global (23 ulike land)
Populasjon	Tidligere ubehandlede pasienter med DLBCL 18-80 år med IPI-skår 2-5 og ECOG 0-2 Stratifiseringsfaktorer: IPI-skår (2 versus 3-5), «*bulky*» sykdom (tilstedeværelse av lesjon ≥ 7,5 cm eller ikke), og geografisk område (Vest-Europa/Nord-Amerika/Australia versus resten av verden) n = 879, hvorav 545 med IPI 3-5
Intervensjon	Polatuzumabvedotin + R-CHP (6 sykluser + 2 sykluser rituksimab monoterapi) n = 440
Komparator	R-CHOP (6 sykluser + 2 sykluser rituksimab monoterapi). n = 439 Overkryssing (bytte til intervensjonsarmen) var ikke tillatt.
Oppfølgingsperiode	Median 28 måneder ved datakutt 28. juni 2021 Median ca. 40 måneder (for OS) ved datakutt 15. juni 2022 (seneste datakutt) Forventes avsluttet i mai 2024
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Definert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon eller tilbakefall vurdert av utprøver i henhold til Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma, eller død av hvilken som helst årsak
Sekundære utfallsmål	Inkludert i hierarkisk testing: - EFSeff (event-free survival (hendelsesfri overlevelse) overlevelse ved fravær av progresjon, biopsi som viser sykdom etter fullført behandling, eller oppstart av annen behandling på grunn av effekt), utprøvervurdert - Komplett respons (CR, % pasienter), BICR-vurdert - Totaloverlevelse (OS) Andre: - DFS (sykdomsfri overlevelse) - BOR (beste totalrespons) - DOR (varighet av respons) Eksplorative: - PROs (pasientrapporterte utfall) - Effekt i subgrupper

BICR – vurdering av blindet uavhengig komite

Studier som pågår
Roche har oppgitt følgende pågående relevante studier:

	POLAR BEAR (NCT04332822)	POLARGO (NCT04182204)
Studiedesign	Nordisk, åpen, randomisert fase III-studie	Åpen, randomisert fase III-studie
Populasjon	Tidligere ubehandlede pasienter med DLBCL ≥ 80 år (eller ≥ 75 år med nedsatt allmenntilstand) Estimert n = 200	Pasienter med residiverende eller refraktært DLBCL Estimert n = 260
Intervensjon	Polatuzumabvedotin + R-mini-CHP	Polatuzumabvedotin + R-GemOx (rituksimab, gemcitabin, oksaliplatin)
Komparator	R-mini-CHOP	R-GemOx
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	Totaloverlevelse (OS)

DMP sin vurdering
POLARIX ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen for polatuzumabvedotin til ubehandlet DLBCL, og er en randomisert fase III-studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra POLARIX kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3 PICO[1]

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Polatuzumabvedotin, i kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CHP), er indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)(4). I følge norske medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med vil behandlingen være mest aktuelt for pasienter med forhøyet risiko for tilbakefall (IPI ≥ 2), hvor det er behov for mer effektiv behandling enn det som er tilgjengelig i dag. Dette inkluderer eldre pasienter som ikke tolererer mer intensive behandlingsregimer, men behandlingen kan også være aktuelt hos yngre høyrisikopasienter. Yngre pasienter vurderes i dag for mer intensive regimer slik som R-CHO(E)P og redusert doseringsintervall. Disse regimene mangler imidlertid robust dokumentasjon fra randomiserte studier, slik at polatuzumabvedotin er et aktuelt valg også hos disse. Det er foreløpig mindre aktuelt å gi polatuzumabvedotin til de eldste og mest svekkede pasientene, som i dag får mildere behandlingsregimer. Median alder ved diagnose for DLBCL-gruppen totalt sett er 71 år (2).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Roche begrenset opprinnelig den helseøkonomiske modellen til en subgruppe fra POLARIX som hadde IPI 3-5 (545 av 879 studiedeltagerne), som de mente utgjorde aktuell pasientpopulasjon, men ettersendte en modell for totalpopulasjonen på forespørsel av DMP. Tabellen under viser pasientkarakteristika for ITT-populasjonen og for pasienter med IPI 3-5 fra POLARIX.

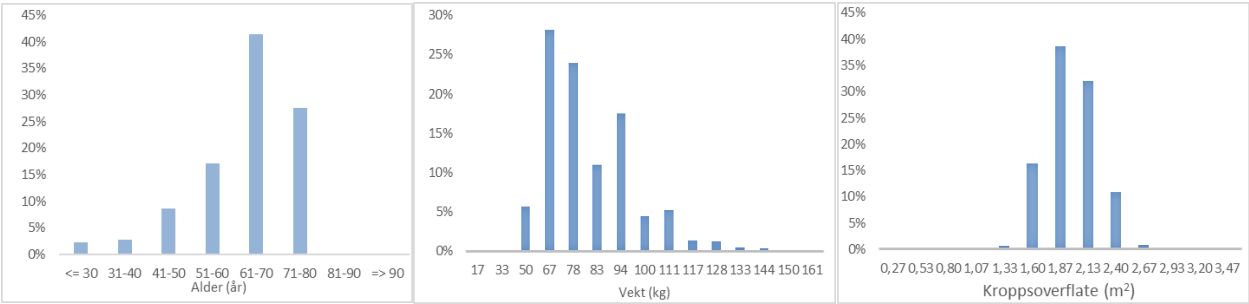
[1] Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3: Oppsummering av pasientkarakteristika for ITT- og IPI-3-5-populasjonen i POLARIX (fra innsendt dokumentasjon)

	ITT			IPI 3-5		
	R-CHOP	POLIVY + R-CHP	Totalt	R-CHOP	POLIVY + R-CHP	Totalt
Karakteristika	N = 439	N = 440	N = 879	N = 272	N = 273	N = 545
Alder, år						
Median	66	65	65	67	67	67
18-60, n (%)	131 (29,8)	140 (31,8)	271 (30,8)	59 (21,7)	70 (25,6)	129 (23,7)
≥ 60, n (%)	308 (70,2)	300 (68,2)	608 (69,2)	213 (78,3)	203 (74,4)	416 (76,3)
Kjønn, n (%)						
Kvinner	205 (46,7)	201 (45,7)	406 (46,2)	116 (42,6)	127 (46,5)	43 (44,6)
Menn	234 (53,3)	239 (54,3)	473 (53,8)	156 (57,4)	146 (53,5)	302 (55,4)
Etnisitet, n (%)						
Spansk/latinsk	30 (6,8)	18 (4,1)	48 (5,5)	18 (6,6)	9 (3,3)	27 (5,0)
Ikke spansk/latinsk	306 (69,7)	317 (72,0)	623 (70,9)	183 (67,3)	197 (72,2)	380 (69,7)
Ikke spesifisert	49 (11,2)	66 (15,0)	115 (13,1)	32 (11,8)	42 (15,4)	74 (13,6)
Ukjent	54 (12,3)	39 (8,9)	93 (10,6)	39 (14,3)	25 (9,2)	64 (11,7)
ECOG status ved baseline, n (%)						
0	173 (39,5)	175 (39,8)	348 (39,6)	87 (32,0)	88 (32,2)	175 (32,1)
1	190 (43,4)	199 (45,2)	389 (44,3)	128 (47,1)	136 (49,8)	264 (48,4)
2	75 (17,1)	66 (15,0)	141 (16,1)	57 (21,0)	49 (17,9)	106 (19,4)
Ann Arbor Stage, n (%)						
I	9 (2,1)	2 (0,5)	11 (1,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
II	43 (9,8)	45 (10,2)	88 (10,0)	2 (0,7)	3 (1,1)	5 (0,9)
III	108 (24,6)	124 (28,2)	232 (26,4)	62 (22,8)	65 (23,8)	127 (23,3)
IV	279 (63,6)	269 (61,1)	548 (62,3)	207 (76,1)	205 (75,1)	412 (75,6)
Stratifiseringsfaktorer – IPI-skår, n (%)						
IPI 2	167 (38,0)	167 (38,0)	334 (38,0)	0	0	0
IPI 3-5	272 (62,0)	273 (62,0)	545 (62,0)	100 %	100 %	100 %
Stratifiseringsfaktorer – «*bulky*» sykdom, n (%)						
Nei	247 (56,3)	247 (56,1)	494 (56,2)	138 (50,7)	139 (50,9)	277 (50,8)
Ja	192 (43,7)	193 (43,9)	385 (43,8)	134 (49,3)	134 (49,1)	268 (49,2)
Stratifiseringsfaktorer – geografisk region, n (%)						
Vest-Europa, USA, Canada og Australia	301 (68,6)	302 (68,6)	603 (68,6)	186 (68,4)	187 (68,5)	373 (68,4)
Asia	79 (18,0)	81 (18,4)	160 (18,2)	50 (18,4)	50 (18,3)	100 (18,3)
Annet	59 (13,4)	57 (13,0)	116 (13,2)	36 (13,2)	36 (13,2)	72 (13,2)

Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristikkene i modellen er de samme uavhengig av hvilken populasjon som blir analysert. Det som skiller de to ulike populasjonene, er data for relativ effekt. Alder, vekt og kroppsoverflate i modellen er basert på fordelinger hentet fra POLARIX, se Figur 1. Tilhørende gjennomsnittlige verdier er henholdsvis 63 år, 76 kg og 1,86 m^2. Alder påvirker mortalitet hentet fra den generelle befolkningen, mens BSA og vekt brukes for å beregne legemiddelbruk.



Figur 1: Fordeling av alder (år, til venstre), vekt (kg, i midten) og kroppsoverflate (m^2, til høyre) som inngår i modellen, basert på data fra POLARIX.

DMP sin vurdering

Bestillingen for denne metodevurderingen inkluderer pasienter med ubehandlet DLBCL. Roche ønsker at metodevurderingen skal begrenses til subgruppen med IPI 3-5. Roche sin begrunnelse for begrensningen er at pasienter som er aktuelle for behandling med polatuzumabvedotin + R-CHP er de som er over 65 år og som er egnet for fulldosebehandling med R-CHOP. Videre mener de at nær alle disse pasientene vil ha IPI 3-5 på grunn av høy alder. Pasienter med IPI 3-5 viste noe bedre effekt på PFS i studien sammenlignet med komparatorarmen enn ITT-populasjonen (IPI 2-5).

DMP støtter at høyrisikopasienter med IPI 3-5 vil være mest aktuelle å behandle med polatuzumabvedotin, men mener basert på innspill fra medisinske fageksperter at flere pasienter kan være aktuelle, dvs. hele populasjonen med høy risiko for tilbakefall (IPI ≥ 2). DMP mener videre at resultater fra subgrupper i studien er svært usikre. Studien er ikke designet for å vise forskjeller i subgrupper, i tillegg til at PFS-forskjellen som vises for totalpopulasjonen er liten. Forskjeller mellom subgrupper er derfor svært usikre, og det kan ikke utelukkes at effektforskjellene mellom pasienter med ulike IPI-skår skyldes tilfeldig variasjon. I tillegg er IPI hovedsakelig en prognostisk skår ifølge fagekspertene, som ikke alene styrer valg av behandling og det er urimelig å ekskludere pasienter med IPI 2 som kan ha behov for behandling. DMP mener derfor at denne metodevurderingen skal baseres på dokumentasjon for totalpopulasjonen fra POLARIX i tråd med godkjent indikasjon og bestilling.

De medisinske fagekspertene mener basert på pasientkarakteristika i Tabell 4 at studiepasientene (ITT) generelt er representative for norske aktuelle pasienter, blant annet i forhold til alder, kjønn og funksjonsstatus.

POLARIX-studien inkluderte imidlertid kun pasienter med IPI ≥ 2, mens godkjent indikasjon ikke setter begrensninger i forhold til IPI-skår. De medisinske fagekspertene mener imidlertid at polatuzumabvedotin ikke vil være aktuelt for lavrisikopasienter, og at pasienter med IPI 0 og 1 er få, slik at pasienter med IPI 2 eller høyere er relevant for den norske populasjonen.

Studiepasientene er median 65 år og i gjennomsnitt 63 år (ITT-populasjonen), mens median alder for diagnose av DLBCL i Norge er 71 år. En medisinsk fagekspert antar at gjennomsnittsalderen hos pasienter aktuelle å behandle er nær alderen fra POLARIX siden studien ekskluderte pasienter over 80 år, og bruken i klinisk praksis vil være begrenset hos eldre pasienter. En annen fagekspert mente imidlertid at alderen hos pasienter aktuelle å behandle vil være nærmere median alder for nydiagnostiserte DLBCL-pasienter, som er 71 år. Selv om studien ekskluderte pasienter over 80 år, vil enkelte pasienter over 80 år med god allmenntilstand også kunne være aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis. DMP antar at dette ikke påvirker overførbarhet av pasientpopulasjonen av betydning. En stor andel av pasientene i modellen får etter to år risiko for å dø på lik linje med den generelle befolkningen. Hvilken gjennomsnittsalder som legges til grunn, og om man legger til grunn aldersfordeling eller en gjennomsnittsalder i modellen, har derfor mye å si for resultatene i analysen. En modellering med aldersfordelingen fra POLARIX fører til at

modellert OS blir lengre sammenlignet med å bruke gjennomsnittsalderen på 63 år fra POLARIX. DMP har vist figuren med aldersfordeling fra POLARIX til medisinske fageksperter. De synes det var vanskelig å si noe om denne fordelingen gjenspeiler aldersfordelingen hos pasienter det er aktuelt å behandle i den norske klinikken. Den ene klinikeren tror at det vil fordele seg ganske likt som aldersfordelingen fra POLARIX. DMP velger derfor å beholde modelleringen med aldersfordeling som modellert av Roche, men vil belyse hva endringer har å si for resultatet i analysen med scenarioanalyser siden innspill fra fagekspertene går i ulike retninger. Ett scenario vil vise endring fra aldersfordeling til gjennomsnittsalder 63 år og et annet scenario vil vise en høyere gjennomsnittsalder som er et snitt av innspillene fra fagekspertene (65 år versus 71 år = 68 år).

Vekt har hovedsakelig betydning for legemiddelbruken av polatuzumabvedotin i analysen. Siden polatuzumabvedotin doseres etter vekt og er et kostbart legemiddel, har endringer i vekt stor innvirkning på resultatet i analysen. DMP viste derfor figuren av fordelingen av vekt fra POLARIX til fagekspertene, som synes den reflekterte vekten til norske pasienter aktuelle å behandle med polatuzumabvedotin + R-CHP. DMP velger derfor å beholde Roche sin modellering av vekt.

DMP sin metodevurdering vil omfatte totalpopulasjonen fra POLARIX. En scenarioanalyse av pasientpopulasjonen med IPI 3-5 vil bli presentert da dette er den mest relevante pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Scenarioanalyser for modelleringen av alder vil også bli presentert.

3.2 Intervensjon

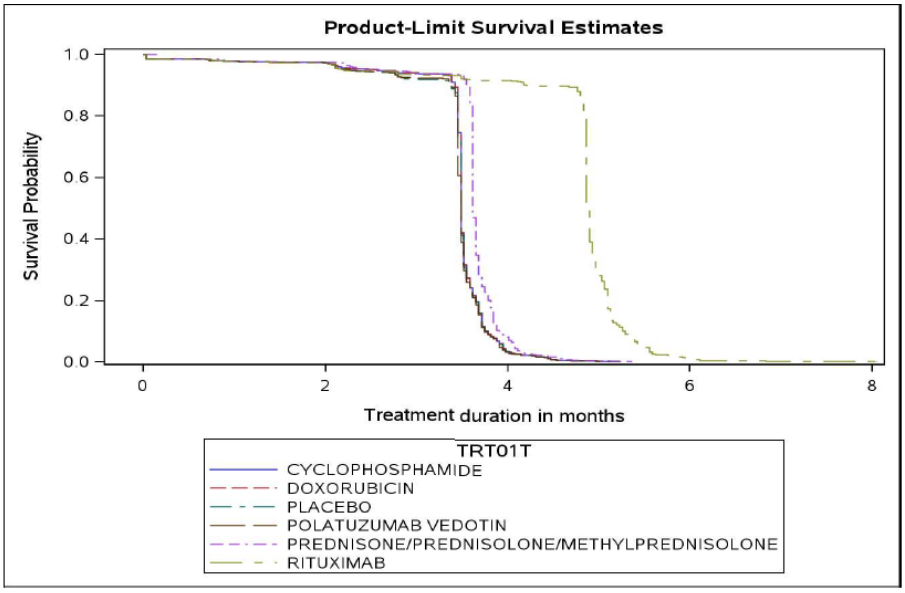
Norsk klinisk praksis

Det forventes at polatuzumabvedotin vil brukes i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. 1,8 mg/kg som intravenøs infusjon hver 21. dag i kombinasjon med R-CHP (rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison) i 6 sykluser. Prednison gis på dag 1-5 i hver syklus, og de resterende legemidlene gis på dag 1, etter prednison. Deretter gis rituksimab som monoterapi i syklus 7 og 8. I klinisk praksis brukes imidlertid prednisolon istedenfor prednison ifølge medisinske fageksperter.
Pasientene skal premedisineres med antihistamin og antipyretikum.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dosering av polatuzumabvedotin + R-CHP i POLARIX:
Polatuzumabvedotin 1,8 mg/kg IV (dag 1 syklus 1-6)
Rituksimab 375 mg/m^2 IV (dag 1 syklus 1-6 + som monoterapi i syklus 7 og 8)
Syklofosfamid 750 mg/m^2 IV (dag 1 syklus 1-6)
Doksorubicin 50 mg/m^2 IV (dag 1 syklus 1-6)
Prednison 100 mg oralt daglig (dag 1-5 syklus 1-6)
I POLARIX var det 6,9 % som reduserte doseringen i polatuzumabvedotin + R-CHP-armen på grunn av bivirkninger.

Dette er i overensstemmelse med preparatomtalen, og dosering av de ulike R-CHP-legemidlene er i henhold til R-CHOP-dosering gjengitt i handlingsprogrammet.



Figur 2: Behandlingsvarighet for polatuzumabvedotinarmen i POLARIX. Hentet fra innsendt dokumentasjon.

Innsendt helseøkonomisk modell
I modellen er legemiddelbruk beregnet etter vektfordeling (Figur 1) og behandlingsvarighet (Figur 2) fra POLARIX. Det er ikke tatt hensyn til dosereduksjoner.

DMP sin vurdering
Det er komplette KM-kurver for behandlingsvarighet, så det er ikke behov for antagelser for behandlingsvarighet over tid for polatuzumabvedotin-kombinasjonen.

DMP godtar Roches modellering av intervensjonen.

3.3 Komparator

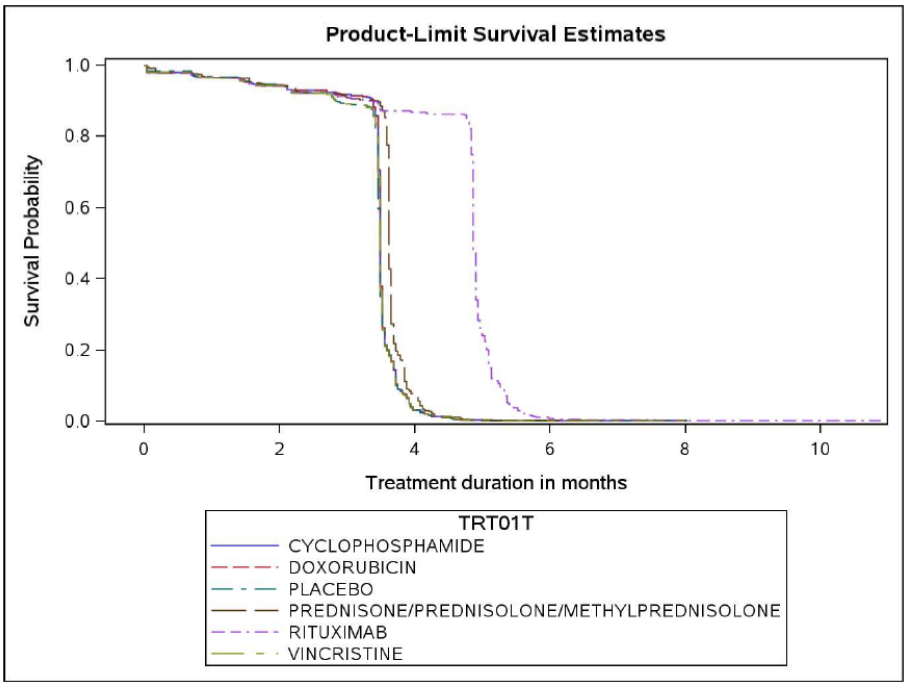
Norsk klinisk praksis
Relevant komparator i norsk klinisk praksis er R-CHOP, som konkludert i kapittel 1.4.3.

Innsendt klinisk dokumentasjon
Komparator i POLARIX var 6 sykluser på 21 dager med R-CHOP etterfulgt av 2 sykluser rituksimab monoterapi, et regime som i handlingsprogrammet anbefales hos pasienter over 65 år med DLBCL i stadium II_2-IV. Disse er oftest høyrisikopasienter (høy IPI-skår).

Dosering av R-CHOP i POLARIX er standard R-CHOP-dosering som angitt i handlingsprogrammet.
Rituksimab 375 mg/m^2 IV (dag 1 syklus 1-6 + som monoterapi i syklus 7 og 8)
Syklofosfamid 750 mg/m^2 IV (dag 1 syklus 1-6)
Doksorubicin 50 mg/m^2 IV (dag 1 syklus 1-6)
Vinkristin 1,4 mg/m^2 IV (dag 1 syklus 1-6)
Prednison 100 mg oralt daglig (dag 1-5 syklus 1-6)

I POLARIX var det 11,6 % som reduserte doseringen i R-CHOP-armen på grunn av bivirkninger.

Innsendt helseøkonomisk modell
I modellen er legemiddelbruk beregnet etter vektfordeling (Figur 1) og behandlingsvarighet (Figur 3) fra POLARIX. Det er ikke tatt hensyn til dosereduksjoner.



Figur 3: Behandlingsvarighet for R-CHOP-armen i POLARIX. Hentet fra innsendt dokumentasjon.

DMP sin vurdering
R-CHOP (6 sykluser etterfulgt av 2 sykluser rituksimab monoterapi), som i innsendt dokumentasjon, er relevant komparator i denne metodevurderingen, se kapittel 1.4.3. Dosering samsvarer med anbefalt dosering i handlingsprogrammet.

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon
Innsendt klinisk dokumentasjon for relativ effekt er hentet fra POLARIX, som er oppsummert i kapittel 2. Dokumentasjon fra datakuttet fra 15. juni 2022 som ble ettersendt på forespørsel fra DMP presenteres, med mindre noe annet presiseres. I studien ble totalt 879 pasienter randomisert (ITT-populasjonen). I intervensjonsarmen var det 387 pasienter som fullførte behandlingen, 49 som av ikke fullførte og fire som aldri startet behandling. I komparatorarmen fullførte 377 pasienter behandlingen, 60 fullførte ikke og to startet ikke.

Det primære endepunktet i POLARIX var progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tid fra randomisering til dokumentert sykdomsprogresjon eller tilbakefall vurdert av utprøver. Viktige sekundærendepunkter var hendelsesfri overlevelse (E+ FS), objektiv responsrate og totaloverlevelse (OS). Effektresultatene er oppsummert i Tabell 4.

Median oppfølgingstid ved primæranalysen (28. juni 2021) var 28,2 måneder (varierte fra 0,1 til 43,4 måneder). Ved det oppdaterte datakuttet var median oppfølgingstid utvidet til i underkant av 40 måneder for OS og 30,9 måneder for PFS.

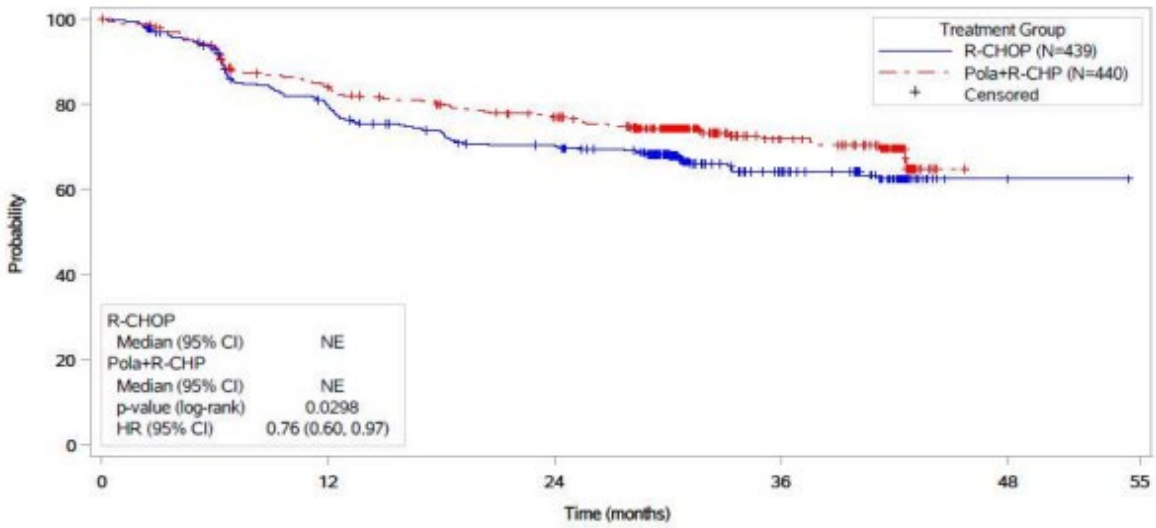
Tabell 4 Oppsummering av effektresultater for ITT-populasjonen fra POLARIX (seneste datakutt 15. juni 2022) (fra innsendt dokumentasjon)

	R-CHOP n = 439	Polatuzumabvedotin + R-CHP n = 440
Utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) (primært endepunkt)		
Pasienter med hendelser, n (%)	143 (32,6 %)	118 (26,8 %)
Stratifisert HR (95 % KI) p-verdi	0,76 (0,60-0,97) 0,0298	
24-måneders PFS-estimat, % (95 % KI)	70,35 (65,97-74,73)	76,99 (72,99-80,99)
36-måneders PFS-estimat, % (95 % KI)	64,11 (59,07-69,14)	71,78 (67,10-76,46)
Hendelsesfri overlevelse (EFS_{eff})[1] (sekundært endepunkt)		
Pasienter med hendelser, n (%)	147 (33,5 %)	147 (33,5 %)
Stratifisert HR (95 % KI)	0,79 (0,62-1,00)	
Objektiv responsrate (ORR) ved behandlingsslutt, BICR-vurdert		
Komplett respons, n (%) 95 % KI for responsrate	368 (83,8 %) 80,04, 87,15	377 (85,7 %) 82,06, 88,82
Forskjell i responsrate, % (95 % KI)	3.68 (-1,49, 8,84)	
Totaloverlevelse (OS)		
Pasienter med hendelser, n (%)	67 (15,3 %)	64 (14,5 %)
Stratifisert HR (95 % KI) p-verdi	0,94 (0,67-1,33) 0,7326	

[1]EFSeff: Hendelsesfri overlevelse effekt: brukes til å beskrive EFS-hendelser som skyldes effekt, og definert som tiden fra randomiseringsdatoen til den tidligste forekomsten av noen av følgende: sykdomsprogresjon/tilbakefall, død uansett årsak, primær effekt-årsak bestemt av utprøver, annet enn sykdomsprogresjon/tilbakefall, som førte til initiering av enhver ikke-protokollspesifisert anti-lymfombehandling (NALT), hvis biopsi ble tatt etter behandlingsavslutning og var positiv for gjenværende sykdom uavhengig av om NALT ble initiert eller ikke; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Ved det primære datakuttet var PFS signifikant lengre i polatuzumabvedotin-armen enn i R-CHOP-armen. Hasardratio (HR) var 0,73 (0,57-0,95), p-verdi 0,02. Median PFS var ikke nådd. Ved det oppdaterte datakuttet var median PFS fortsatt ikke nådd, 27 % i polatuzumabvedotin- og 33 % i R-CHOP-armen hadde progrediert eller dødd. Hasardratio (HR) var 0,76 (95 % KI: 0,60-0,97), p-verdi 0,03 (se Tabell 8). Kaplan-Meierkurver for PFS i totalpopulasjonen (ITT) er vist i Figur 4.

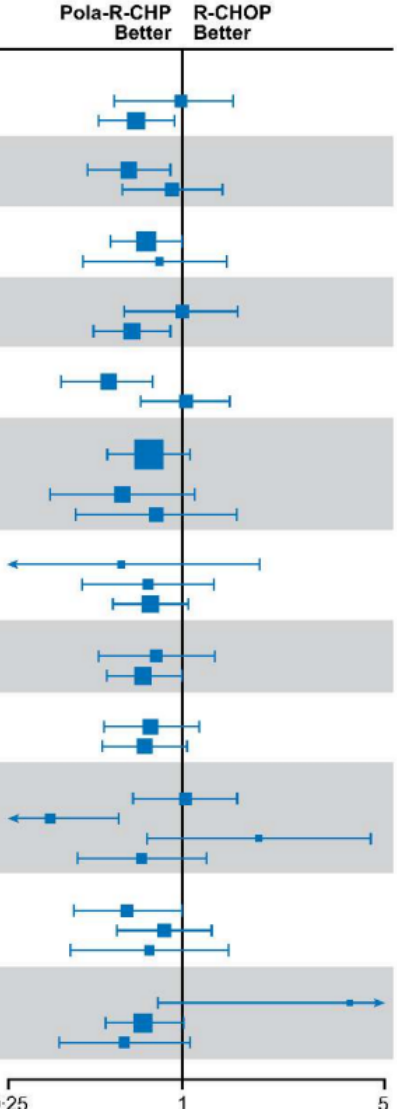


Patients remaining at risk										
R-CHOP	439	390	331	300	284	222	94	59	2	1
Pola+R-CHP	440	405	354	331	313	242	103	66	NE	NE
Patients censored										
R-CHOP	0	18	22	28	31	84	204	237	295	295
Pola+R-CHP	0	8	17	23	29	89	224	258	NE	NE

Figur 4 Kaplan-Meierkurve av PFS for ITT-populasjonen (datakutt 15. juni 2022)

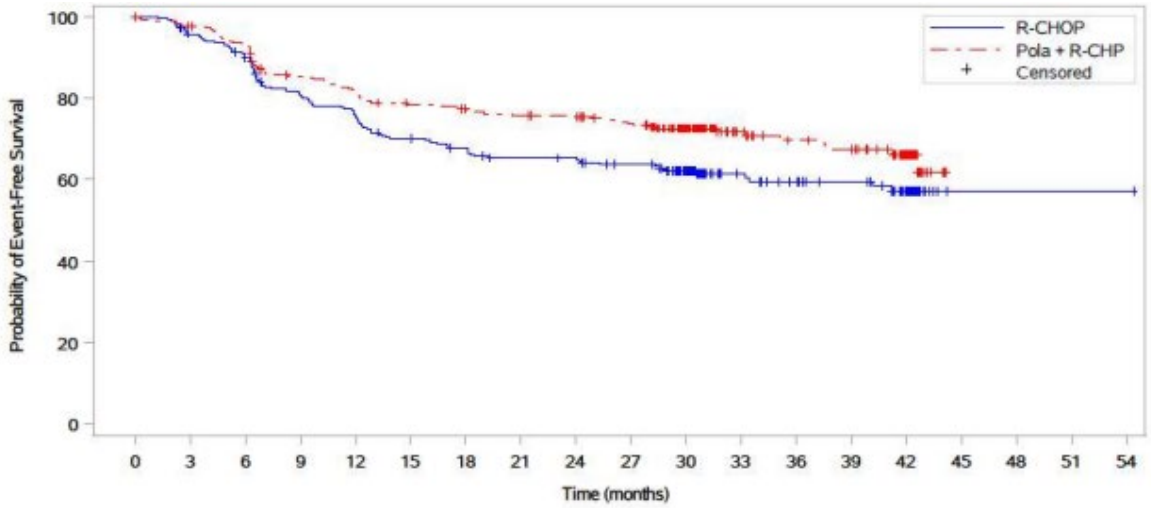
Resultater fra prespesifiserte eksplorative subgruppeanalyser av HR for PFS er vist i Figur 5 (basert på primært datakutt).

Baseline Risk Factors	Total N	Pola-R-CHP (N=440) n	Pola-R-CHP (N=440) 2-year Rate	R-CHOP (N=439) n	R-CHOP (N=439) 2-year Rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
Age group							
≤60	271	140	74·1	131	71·9	0·9	(0·6 to 1·5)
>60	608	300	77·9	308	69·5	0·7	(0·5 to 0·9)
Sex							
Male	473	239	75·9	234	65·9	0·7	(0·5 to 0·9)
Female	406	201	77·7	205	75·2	0·9	(0·6 to 1·4)
ECOG PS							
0–1	737	374	78·4	363	71·2	0·8	(0·6 to 1·0)
2	141	66	67·2	75	65·0	0·8	(0·5 to 1·4)
IPI score							
IPI 2	334	167	79·3	167	78·5	1·0	(0·6 to 1·6)
IPI 3–5	545	273	75·2	272	65·1	0·7	(0·5 to 0·9)
Bulky disease							
Absent	494	247	82·7	247	70·7	0·6	(0·4 to 0·8)
Present	385	193	69·0	192	69·7	1·0	(0·7 to 1·5)
Geographic region							
Western Europe, United States, Canada, and Australia	603	302	78.6	301	72.0	0.8	(0·6 to 1·1)
Asia	160	81	74.3	79	65.6	0.6	(0·4 to 1·5)
Rest of world	116	57	70.8	59	67.3	0.9	(0·6 to 1·5)
Ann Arbor stage							
I–II	99	47	89·1	52	85·5	0·6	(0·2 to 1·8)
III	232	124	80·7	108	73·6	0·8	(0·5 to 1·3)
IV	548	269	72·6	279	66·1	0·8	(0·6 to 1·1)
Baseline LDH							
≤ULN	300	146	78·9	154	75·6	0·8	(0·5 to 1·3)
>ULN	575	291	75·4	284	67·2	0·7	(0·5 to 1·0)
No. of extranodal sites							
0–1	453	227	80·2	226	74·5	0·8	(0·5 to 1·1)
≥2	426	213	73·0	213	65·8	0·7	(0·5 to 1·0)
Cell-of-origin							
GCB	352	184	75·1	168	76·9	1·0	(0·7 to 1·5)
ABC	221	102	83·9	119	58·8	0·4	(0·2 to 0·6)
Unclassified	95	44	73·0	51	86·2	1·9	(0·8 to 4·5)
Unknown	211	110	73·8	101	64·3	0·7	(0·4 to 1·2)
Double expressor by IHC							
DEL	290	139	75·5	151	63·1	0·6	(0·4 to 1·0)
Non DEL	438	223	77·7	215	75·7	0·9	(0·6 to 1·3)
Unknown	151	78	76·0	73	69·8	0·8	(0·4 to 1·5)
Double- or triple-hit lymphoma							
Yes	45	26	69·0	19	88·9	3·8	(0·8 to 17·6)
No	620	305	76·8	315	70·3	0·7	(0·5 to 1·0)
Unknown	214	109	78·5	105	66·4	0·6	(0·4 to 1·1)



Figur 5 Forest plot av Hasard rater for utprøvervurdert PFS etter risikofaktor ved baseline (ITT-populasjonen, primært datakutt 28. juni 2021, figur S1 fra NJEM-artikkelen)

Resultatene kunne tyde på dårligere effekt hos noen subgrupper slik som kvinner, pasienter under 60 år, pasienter med «*bulky*» sykdom. Pasienter med IPI 3-5 kunne se ut til å ha noe bedre effekt enn pasienter med IPI 2. Figur 6 viser Kaplan-Meierkurver for PFS for subgruppen med IPI 3-5.

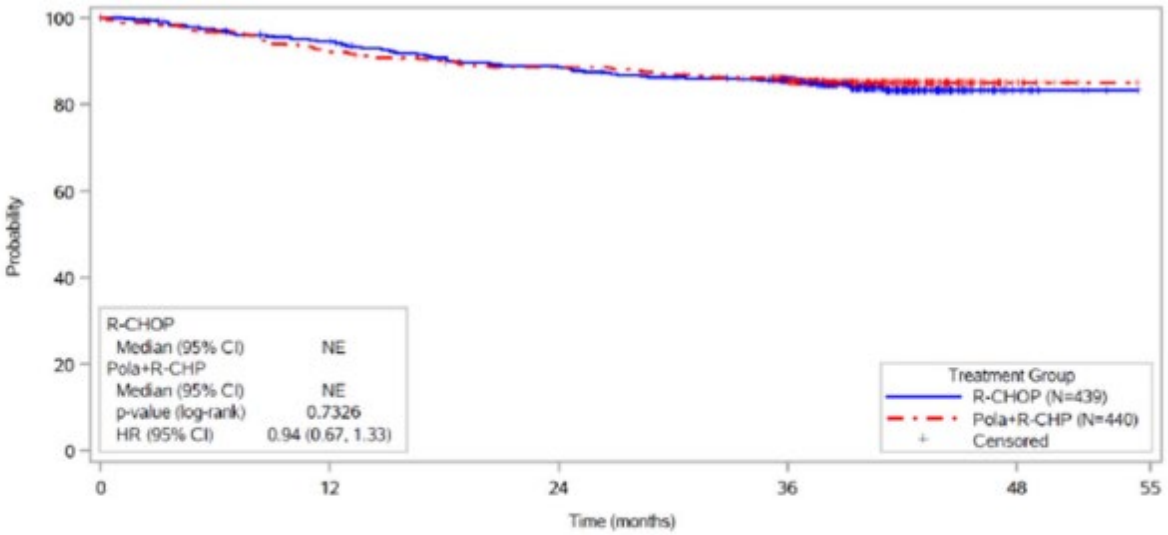


Patients at risk																			
R-CHOP	272	252	235	209	196	180	172	164	163	155	125	66	59	54	38	1	1	1	1
Pola + R-CHP	273	263	250	224	214	204	199	195	192	182	143	73	64	61	38	NE	NE	NE	NE
Patients censored																			
R-CHOP	0	9	11	13	13	14	16	18	19	23	49	107	112	117	131	168	168	168	168
Pola + R-CHP	0	4	5	10	10	12	14	14	16	22	58	127	134	135	157	NE	NE	NE	NE

Figur 6 Kaplan-Meierkurve av PFS for pasienter med IPI 3-5 (datakutt 15. juni 2022)

Totaloverlevelse (OS)

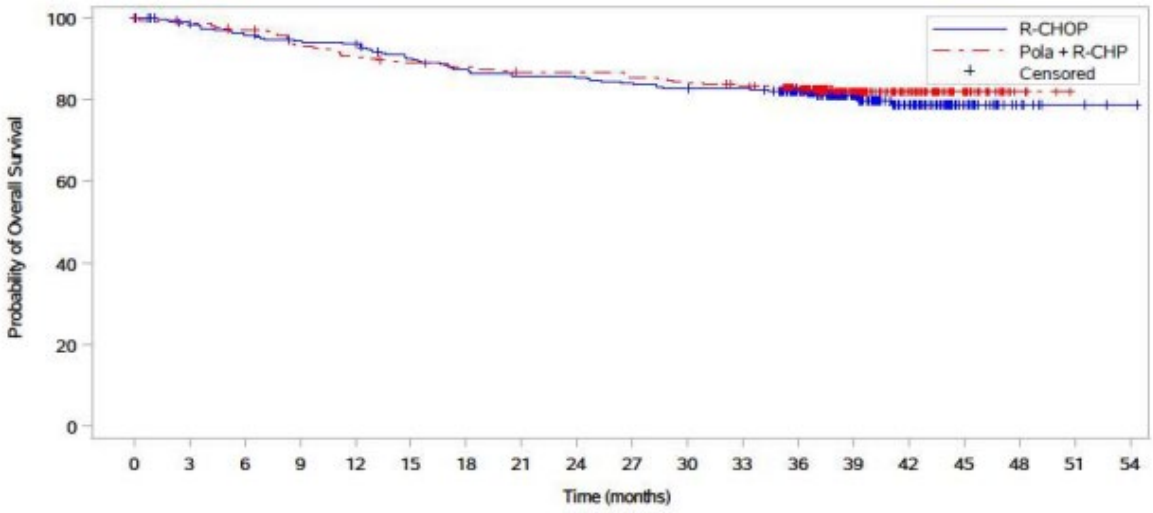
Median OS var heller ikke nådd ved det oppdaterte datakuttet, 14,5 % i polatuzumabvedotin- og 15,3 % i R-CHOP-armen hadde dødd ved det oppdaterte datakuttet. Figur 7 viser Kaplan-Meierkurver for OS for ITT-populasjonen, og Kaplan-Meierkurver for OS for subgruppen med IPI 3-5 er vist i Figur 8. Det ble ikke vist statistisk signifikante forskjeller for OS.



Patients remaining at risk										
R-CHOP	439	415	403	382	372	361	329	124	18	1
Pola+R-CHP	440	423	398	387	379	371	338	129	13	1
Patients censored										
R-CHOP	0	11	13	18	19	20	49	248	354	371
Pola+R-CHP	0	3	8	10	12	12	40	247	363	375

Stratified hazard ratio was displayed.
CCOD: 15JUN2022 Data Extract Date: 28JUL2022

Figur 7 Kaplan-Meierkurver av OS for ITT-populasjonen (datakutt 15. juni 2022)



Patients at risk																			
R-CHOP	272	262	254	248	246	234	227	223	222	218	215	214	195	121	75	31	8	3	1
Pola + R-CHP	273	268	263	251	244	239	236	231	231	228	224	220	201	128	78	32	4	NE	NE
Patients censored																			
R-CHOP	0	6	7	9	9	12	12	12	12	12	12	13	30	102	145	189	212	217	219
Pola + R-CHP	0	1	2	3	3	4	5	6	6	6	6	8	26	97	147	193	221	NE	NE

Figur 8 Kaplan-Meierkurver av OS for pasienter med IPI 3-5 (datakutt 15. juni 2022)

DMP sin vurdering av effekt

Baseline karakteristika og demografi var generelt balansert mellom behandlingsarmene. Se tabell 5 i kapittel 3.1 Pasientpopulasjon.

Resultatene viser en statistisk signifikant bedring i primærendepunktet PFS med HR 0,76 (95 % KI 0,60, 0,97, p = 0,0298) for ITT-populasjonen. Forskjellen er relativt liten og utgjør kun en forskjell på 25 hendelser mellom armene, og den kliniske relevansen kan diskuteres, men kurvene er fortsatt adskilt etter to års oppfølging, og det er i løpet av de første 12-18 måneder at de fleste tilbakefall har skjedd (5). PFS-resultatene støttes også av resultater fra de sekundære endepunktene EFS_{eff} og CR.

Subgruppeanalyser av PFS tydet på en noe dårligere effekt for enkelte grupper, som pasienter med IPI 2, alder over 60, «*bulky*» sykdom og kvinner. For disse gruppene krysset 95 % KI for HR for PFS. For pasienter med IPI 2 (lavrisikopasienter) var HR for PFS 1,0 (95 % KI 0,6-1,6), som kan tyde på at polatuzumabvedotin + R-CHP ikke har bedre effekt enn R-CHOP i denne gruppen. HR for PFS for pasienter med IPI 3-5 (høyrisikopasienter) var derimot 0,73 (95 % KI 0,57-0,95), som tyder på en noe bedre effekt enn for ITT-populasjonen, også vist i Kaplan-Meierkurve innsendt av Roche (Figur 6). IPI-skår var en stratifiseringsfaktor i studien, og pasienter med IPI 2 og 3-5 utgjorde henholdsvis 38 og 62 % av studiepopulasjonen. Subgruppeanalysene var imidlertid eksplorative, og gir ikke tilstrekkelig grunnlag for å trekke konklusjoner om forskjeller i effekt. Forskjellene kan skyldes tilfeldigheter. Lavere effekt hos pasienter med IPI 2 kan eventuelt også være et resultat av at det er vanskeligere å påvise en effekt hos en gruppe som har lavere risiko for progresjon.

Resultatene viste ikke signifikant forskjell i OS, og det er derfor usikkert om forskjellene i PFS vil oversettes til en OS-gevinst. OS-resultatene er imidlertid umodne, som er forventet når dagens førstelinjebehandling av disse pasientene gir 60 % langtidsoverlevelse, og det er ikke mulig å trekke konklusjoner vedrørende effekt av polatuzumabvedotin på overlevelse på grunnlag av resultatene fra POLARIX. Nyere effektive legemidler i senere linjer gjør det dessuten vanskelig å se eventuelle forskjeller. Det er ikke planlagt videre oppfølging av OS-dataene i POLARIX.

Innsendt helseøkonomisk modell
Effektestimater som inngår i den helseøkonomiske modellen er PFS og OS, basert på et datakutt fra juni 2022 fra POLARIX (etter forespørsel fra DMP). Kaplan-Meierkurver er framskrevet utover studien ved å tilpasse dem med parametrisk overlevelsesmodell. Antagelser for proporsjonal hasard er undersøkt med log kumulativt hasardplott (Appendiks 2). Siden det er en tendens til at de to behandlingsarmene krysser hverandre, indikerer dette at hasardene ikke er proporsjonale. Roche har derfor tilpasset parametriseringskurvene uavhengig av hverandre for både PFS og OS. Følgende funksjoner ble vurdert for framskriving: eksponentiell, Weibull, loglogistisk, Gompertz, lognormal, gamma og generalisert gamma. Roche har sendt inn smoothed hasard og statiske verdier for vurdering av tilpasning og «goodness of fit measures» basert på Akaike information criterion (AIC) og Bayesian information criterion (BIC). I tillegg er det lagt stor vekt på ekstern validering opp mot GOYA-studien. Fordi modellering med standard fullparametrisering ikke samsvarer med den eksterne Kaplan-Meierkurven fra GOYA, hevder Roche at kur-miksturmodellering (*mixture cure models*, *MCM*) er bedre egnet mht. ekstern validitet.

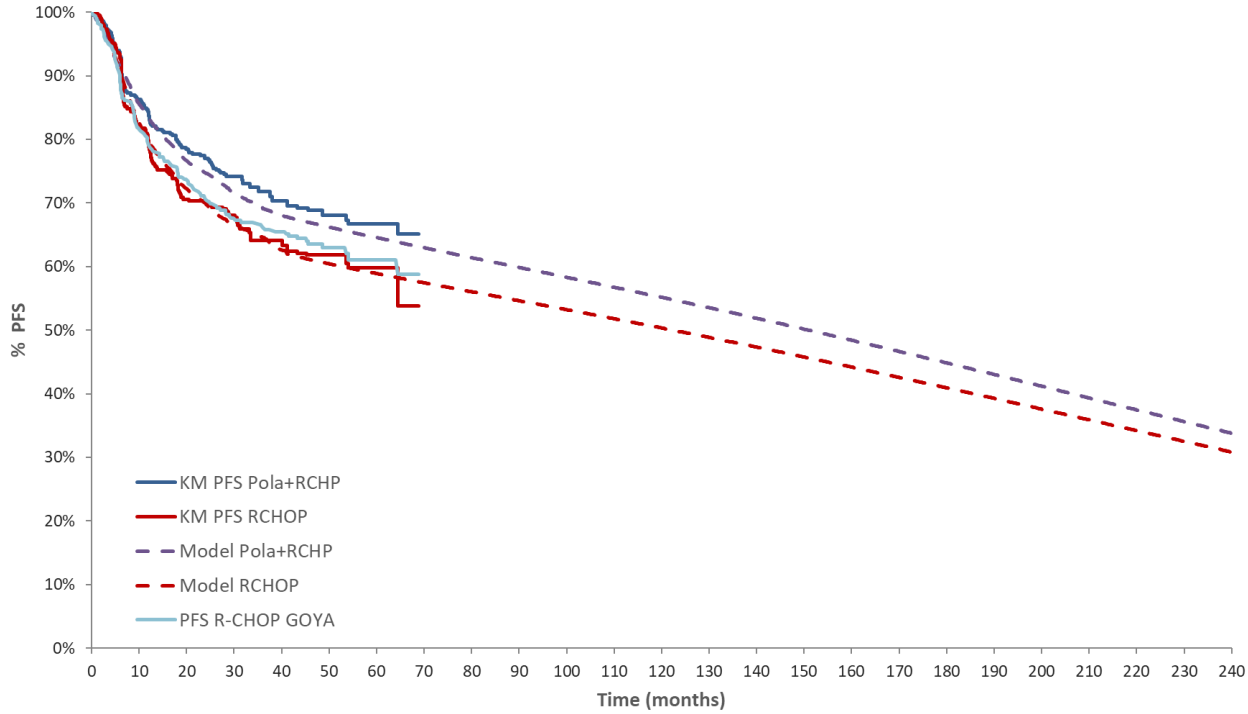
I kur-miksturmodeller er det antatt at den observerte overlevelsen i studiepopulasjonen representerer en miks av pasienter som er kurert eller ikke kurert, som tillater en endring i hasard over tid. Den kurerte populasjonen får mortalitet og livskvalitet tilsvarende den generelle befolkningen i modellen, mens ikke-kurerte har høyere mortalitetsrisiko. Roche har beregnet kurfraksjon (andelen pasienter som er antatt å være kurerte) fra POLARIX for PFS, som også ble brukt som input for å modellere OS-kur-miksturmodellen. Tidspunkt for kur ble satt til 2 år basert på litteratur (6), innspill fra kliniske eksperter og med henvisning til tidligere metodevurderinger.

I den siste innsendelsen, valgte Roche å modellere Kaplan-Meier kurver direkte fra POLARIX, forlenget med Kaplan-Meierkurver fra GOYA, fra 42 til 69 måneder, for så å bruke en kur-miksturmodellering for framskriving, da Roche hevder at denne metoden gir en stabil tilpasning til kur-miksturmodelleringen. Alle tre metodene, standard fullparametrisering, kur-miksturmodellering og Kaplan-Meierkurver med parametrisert hale er tilgjengelige valg i modellen.

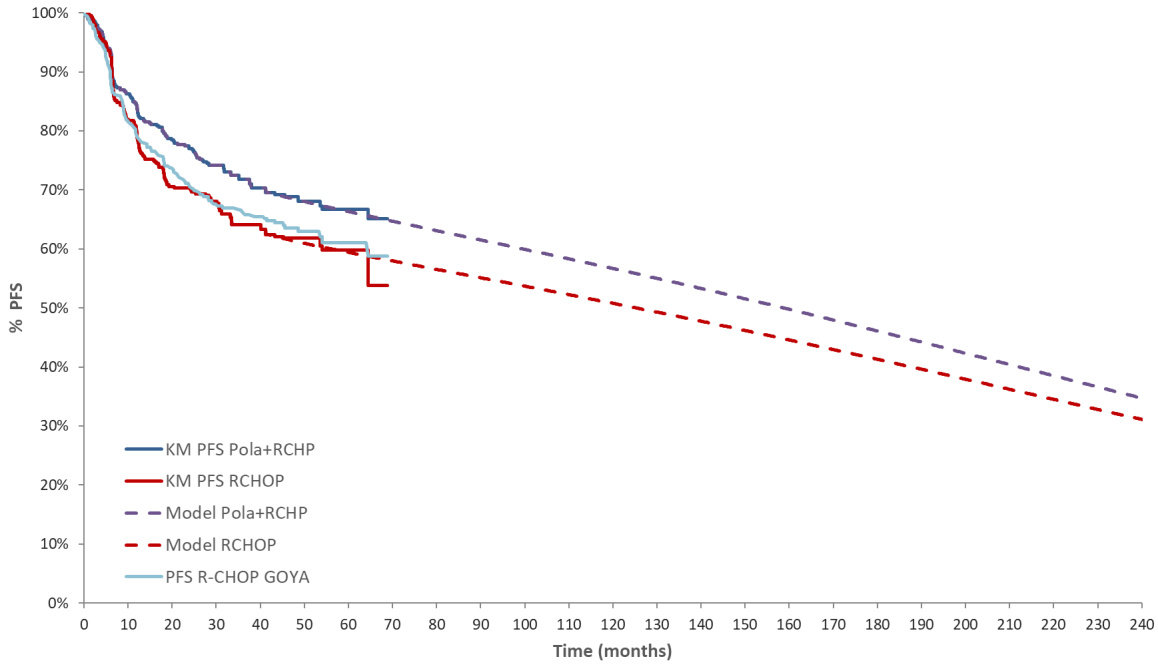
Progresjonsfri overlevelse (PFS)
I sin grunnanalyse brukte Roche R-CHOP data fra GOYA-studien i begge armer av POLARIX, og forutsatte lik behandlingseffekt etter 42 måneder (Figur 9). For å justere GOYA-studien i forhold til POLARIX, har Roche brukt en *propensity score matching* (PSM)-metodikk for å justere for ulikheter i pasientpopulasjonene og vekte inn de pasientene fra GOYA som er mest i samsvar med POLARIX.

Roche valgte 42 måneder med henvisning til publikasjonen av Pocock et al 2002 (7) som argumenterer for at KM er robust fram til 20 % til 10 % av pasientene fortsatt er *at risk*, samt publikasjonen av Gebski et al 2018 (8) som anbefaler tidspunkt for å begrense KM-data basert på en sensitivitetsindeks (% KM-fall). Ifølge Roche er 42 måneder et passende tidspunkt for oppfølgingsavbruddet av 3 grunner: det er et faktisk protokolldefinert tidspunkt for tumorvurdering i POLARIX, 15 % av pasientene er fortsatt i risikogruppen og sensitivitetsindeksen er fortsatt liten (1,05 %).

MCM ble deretter tilpasset de utvidede KM-kurvene (fra POLARIX + GOYA) og generalisert gamma ble valgt for begge armer på grunn av best matematisk tilpasning (dvs. lavest AIC) og ekstern validitet med GOYA. Til slutt, siden tilpasningen av fullparametrisering til KM-dataene var dårlig (Figur 9), ble KM-data brukt direkte i CUA-modellen, etterfulgt av en parametrisk hale fra måned 42 (Figur 10).



Figur 9 Uavhengig MCM generalisert gammamodell ble tilpasset PFS KM-data fra POLARIX (opptil 42 måneder) + GOYA (opptil 69 måneder). PS-justert KM-data fra R-CHOP fra GOYA er lagt til for ekstern validering.



Figur 10 Roche sin grunnanalyse: Uavhengig MCM generalisert gammamodell ble tilpasset PFS KM-data fra POLARIX (opptil 42 måneder) + GOYA (opptil 69 måneder). KM-kurve for PFS ble brukt direkte i CUA-modellen opp til 42 måneder etterfulgt av en parametrisk hale (dvs. KM+ parametrisk hale-tilnærming). PS-justert KM-data fra R-CHOP fra GOYA er lagt til for ekstern validering.

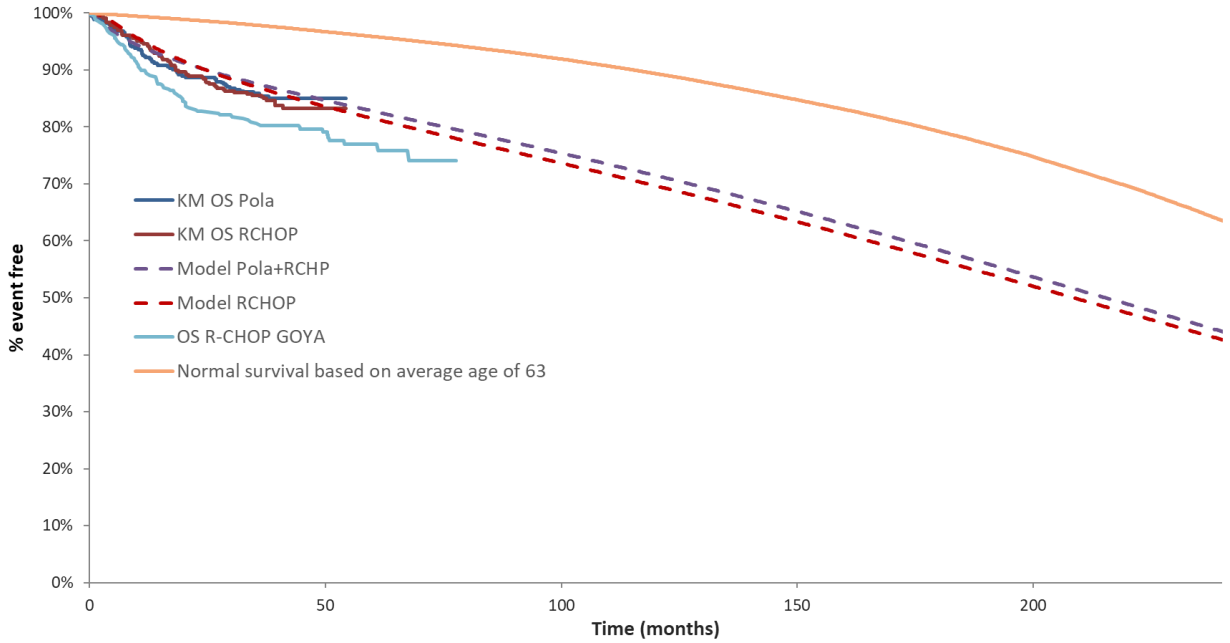
Totaloverlevelse (OS)

Den langsiktige remisjonsfraksjonen estimert for PFS (π) ble brukt til å informere OS-ekstrapoleringen (OS informert av PFS) (Tabell 7), forutsatt at bare pasienter som ikke har progrediert eller døde før 24 måneders oppfølging kan anses som langsiktig overlevende. Med andre ord, MCM ble tilpasset OS KM-dataene, men ved å bruke den "informerte" tilnærmingen beskrevet av Felizzi et al 2021 (9), der π brukes som input for å generere parameterne for overlevelsesfordelingen for den ikke-langsiktige remisjonsfraksjonen (1-π). For konsistens med PFS, valgte Roche samme tilnærming for OS-ekstrapolering. MCM generalisert gamma ble selektert siden det ble valgt som grunnanalyse for PFS. GOYA ble imidlertid ikke brukt for å utvide POLARIX OS-data ettersom pasienter som gikk videre i GOYA-studien hadde dårligere forventet levealder. På grunn av dårlig visuell tilpasning av parametrisk funksjon til full KM-kurve (Figur 11), ble KM kurven + parametrisk hale-tilnærmingen brukt til å modellere OS i modellen (Figur 12).

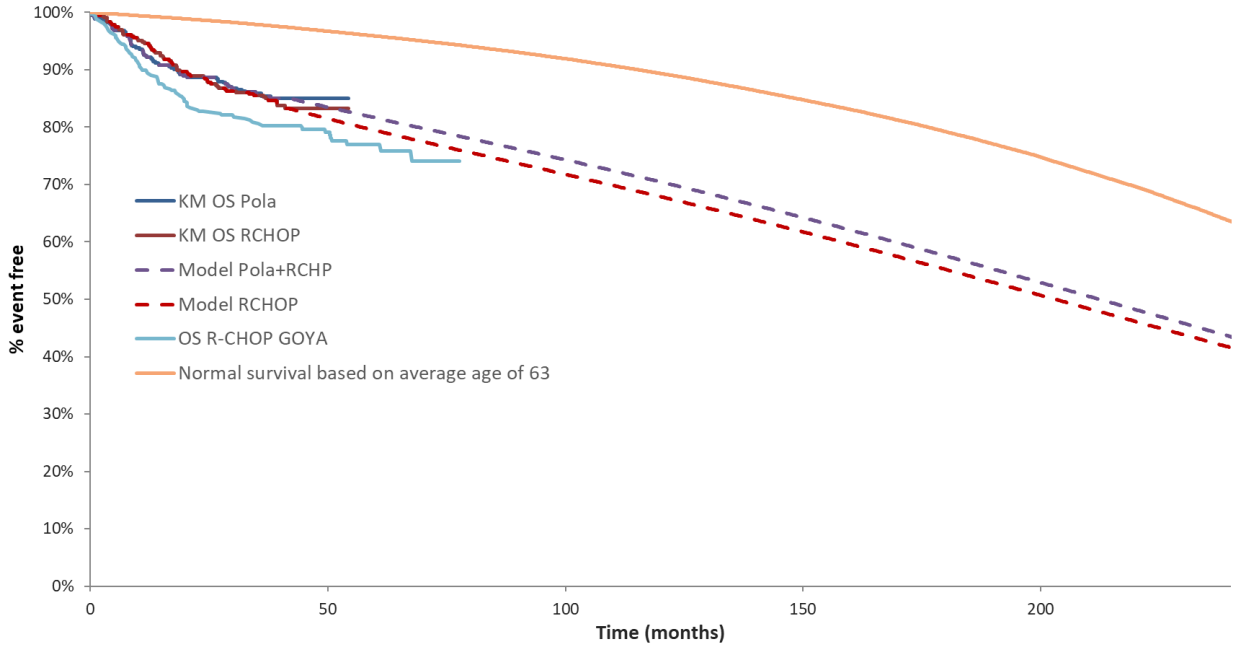
Tabell 5 Langsiktig remisjonsfraksjon. ITT-populasjonen.

Parametric distribution	**Polatuzumabvedotin + R-CHP**		**R-CHOP**	
	June 2022	**June 2022 + GOYA**	**June 2022**	**June 2022 +GOYA**
Exponential	71%	73%	65%	65%
Weibull	-	-	-	-
Log-normal	69%	72%	69%	68%
Gen Gamma	70%	73%	66%	64%
Log-logistic	-	-	-	-
Gompertz	65%	0%*	0%*	0%*
Gamma	74%	75%	70%	70%

**remisjonsfraksjonen kunne ikke estimeres for Gompertz-funksjonen*



Figur 11 Uavhengig MCM generalisert gammamodell ble tilpasset OS KM-data fra POLARIX (full parametrisering). KM-data fra R-CHOP fra GOYA og den generelle befolkningens overlevelse er lagt til for ekstern validering.



Figur 12 Roche sin grunnanalyse: Uavhengig MCM generalisert gammamodell ble tilpasset OS KM-data fra POLARIX (opptil 42 måneder). KM-kurve for PFS ble brukt direkte i CUA-modellen opp til 42 måneder etterfulgt av en parametrisk hale (dvs. KM+ parametrisk hale-tilnærming). KM-data fra R-CHOP fra GOYA og generelle befolkningens overlevelse er lagt til for ekstern validering.

DMP sin vurdering av modellert effekt

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Roche valgte uavhengig MCM generalisert gamma for å ekstrapolere PFS i begge armer. Parameterne var basert på KM-data fra POLARIX (opptil 42 måneder) og GOYA (opptil 69 måneder). Kaplan-Meier-dataene

ble brukt direkte opp til 42 måneder og den parametriske halen ble brukt som input over den gjenværende tidshorisonten.
DMP har i avsnittene nedenfor vurdert:

- Bruken av GOYA som PFS-effektkilde i den økonomiske modellen
- Egnetheten av MCM i modellering av PFS og OS i 1L DLBCL
- Valg av parametriske funksjoner

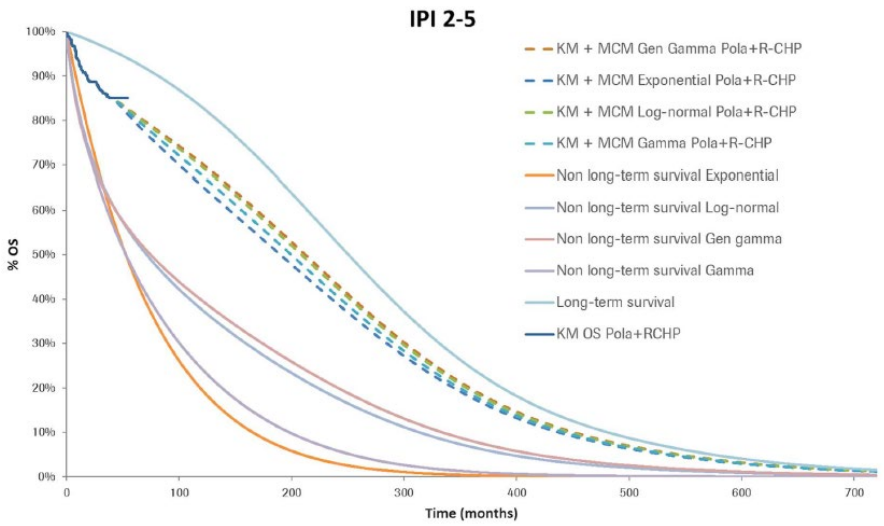
Sammenliknbarhet av POLARIX og GOYA
DMP har vurdert sammenlignbarheten av POLARIX og GOYA for å vurdere egnetheten av bruken av data fra GOYA i modellen:

- Design: POLARIX var en dobbeltblindet, R-CHOP-kontrollert internasjonal fase 3-studie av tidligere ubehandlet DLBCL. GOYA var en åpen, R-CHOP-kontrollert internasjonal fase 3-studie av tidligere ubehandlet DLBCL. I begge studiene var det primære endepunktet utprøvervurdert PFS.
- Tidspunkt for studiene: POLARIX startet rekrutteringen i november 2017. Estimert ferdigstillelsesdato er juni 2024 (10). GOYA en mye eldre studie som startet i juli 2011 og avsluttet i januar 2018 (11).
- Inklusjonskriterier: POLARIX inkluderte pasienter med ECOG 0-2, IPI 2-5, i alderen 18-80 år, mens GOYA inkluderte pasienter med ECOG 0-2 og med alder > 18 år. Bortsett fra IPI 2-5, var også lavrisikopasienter med en IPI-score på 1 (ikke på grunn av alder) eller 0 med voluminøs sykdom (1 lesjon ≥ 7,5 cm) kvalifisert.
- Pasientkarakteristikker: Pasienter i R-CHOP-armen i GOYA var yngre med median alder på 62 år mot 66 år i R-CHOP-armen til POLARIX. Det var forskjeller i geografisk regionfordeling med flere asiatiske pasienter i GOYA (36,6 %) enn i POLARIX (18 %). Pasienter i POLARIX hadde mer alvorlig sykdom når det gjelder Ann Arbor-stadium, IPI-score eller forhøyet LDH-andel.
- PFS-resultater: Endelige resultater fra GOYA med minst 3 års oppfølgingstid og maksimalt ca. 75 måneders oppfølgingstid er publisert (12). Selv om andelen hendelser i R-CHOP-armen på 32,8 % er lik PFS-resultater fra POLARIX (32,6 %), er det etter en lengre oppfølgingstid (median ca. 47 måneder for GOYA vs median ca. 30 måneder for POLARIX).

Samlet sett er studiene sammenlignbare når det gjelder komparatoren og definisjonen av PFS. Imidlertid var GOYA en åpen studie som kunne ha introdusert en vurderingsskjevhet når det gjelder utprøvervurdert PFS. I tillegg inkluderte POLARIX en pasientpopulasjon med dårligere prognose enn GOYA, men dette kan til en viss grad justeres med *propensity-score matching*.

DMP er enig i at GOYA kan brukes til ekstern validering av parametrisk kurvevalg på grunn av kraftig sensurering i PFS KM-kurve i POLARIX. Bruken av GOYA direkte i modellen aksepteres imidlertid ikke da det anses som unødvendig og bruk av eksterne data introduserer ytterligere usikkerhet. Den introduserer også en antagelse om en konstant relativ behandlingseffekt etter 42 måneder i POLARIX (ved å bruke samme hasard rate i begge armer fra GOYAs *propensity score*-matchede R-CHOP-arm). Roche mener dette er en konservativ antagelse, men DMP kan ikke støtte det da det ikke tyder på at PFS-kurvene skiller seg i POLARIX (og at den relative effekten øker). Dessuten er remisjonsfraksjonene (og modellresultatene) svært følsomme for inkludering av GOYA i den økonomiske modellen. Sammenlignet med data kun fra POLARIX, øker inkludering av GOYA remisjonsfraksjonen fra 70 % til 73 % for polatuzumabvedotin-armen (med MCM generalisert gamma) som resulterer i en høyere andel kurerte pasienter og bedre livskvalitet. I komparatorarmen senker inkludering av GOYA remisjonsfraksjonen fra 66 % til 64 % (Tabell 8). Siden den inkrementelle gevinsten ved å ekskludere GOYA går ned, øker IKER med omtrent 400 000 NOK. Samlet velger DMP å basere den langsiktige ekstrapoleringen på KM-dataene fra POLARIX som observert i datakuttet fra juni 2022 for å unngå ytterligere usikkerhet ved inklusjon av eksterne data.

Vurdering av kurmodelleringen
Egnetheten av MCM avhenger av hvorvidt overlevelsen i en gruppe pasienter går tilbake til nivået som den generelle befolkningen, og om KM-dataene i POLARIX er modne nok til å pålitelig estimere en kur- (eller remisjons-) fraksjon. Klinisk er et konsept med en kurasjon i 1L DLBCL plausibelt. Ifølge litteraturen er en hendelsesfri overlevelse ved 24 måneder (EFS24) en robust indikator på normal overlevelse (sammenlignet med alders- og kjønnstilpasset generell befolkning, standardisert dødelighetsratio på 1,18; 95 % KI, 0,89 til 1,57) (6). Den samme konklusjonen ble også trukket for IPI3-5 undergruppen. Roche har brukt EFS24-milepælen for å skille populasjonen i modellen og presenterte OS-kurver for de som opplever langvarig remisjon og de som ikke gjør det. Denne øvelsen gir støtte for ulike overlevelsestrender mellom de to gruppene og gir begrunnelsen for MCM (Figur 13).



Figur 13 OS ekstrapolering for pasienter i langsiktig og ikke-langsiktig remisjon (polatuzumabvedotin-armen, ITT).

En medisinsk fagekspert kontaktet av DMP anerkjenner kurkonseptet i førstelinje DLBCL og anslår at opptil 40 % av pasientene vil progrediere eller være refraktære etter standard førstelinjebehandling, noe som indikerer at overlevelsen for 60 % av pasientene vil gå tilbake til det generelle populasjonsnivået. Dette støttes av data fra Kreftregisteret fra 2022 som viser 5-års overlevelse mellom 82,4 % og 61,7 % for IPI 2 til 5 og utflatende overlevelseskurver (3). Av DLBCL pasienter som mottar andrelinjebehandling vil noen også oppleve en kur. DMP har akseptert et kurkonsept for andre eller senere behandlingslinje i tidligere metodevurderinger ved DLBCL (13-15). Estimatet fra fageksperten på 60 % kan derfor betraktes som en lavere benchmark for en kurfraksjon. I GOYA, som anses å være sammenlignbar med POLARIX, men med en populasjon med noe mindre alvorlig prognose, er 5-års overlevelsen på R-CHOP 77,7 % (12). DMP er enig med Roche i at OS-data fra GOYA ikke kan brukes som et godt kureestimat i modellen da POLARIX er en nyere studie og postprogresjonsoverlevelsen har økt på grunn av nye terapier i senere behandlingslinjer.

Kearns med fl., Grant med fl., og Othus med fl. (16-18) har vist at resultater basert på MCM er sterkt avhengig av modenheten til dataene. Bevis på et vedvarende platå kan være en indikasjon på statistisk kur. Ved datakutt 15. juni 2022 ble bare 67 (15,3 %) og 64 (14,5 %) dødsfall observert i henholdsvis R-CHOP- og polatuzumabvedotin-armen. Det ser ut til å være et fremvoksende platå i OS-kurvene, men på grunn av kraftig sensur og kort oppfølging på maksimalt 55 måneder, anses KM-dataene som ikke modne nok til å estimere statistisk kur. For utprøvervurdert PFS ble 143 (32,6 %) og 118 (26,8 %) hendelser observert i de respektive armene. Kurvene ser ut til å stabilisere seg, men tung sensurering hindrer

tydelige konklusjoner. Data fra GOYA med lengre oppfølgingstid gir imidlertid ytterligere støtte for et fremvoksende platå i komparatorarmen. Det er også erkjent at uavhengig av kurmodellen brukt for PFS ekstrapolering, forblir remisjonsfraksjonen for R-CHOP-armen (dvs. "kurfraksjonen" for PFS) stabil (Tabell 8) og ligner *propensity score*-matchede R-CHOP armen fra GOYA.

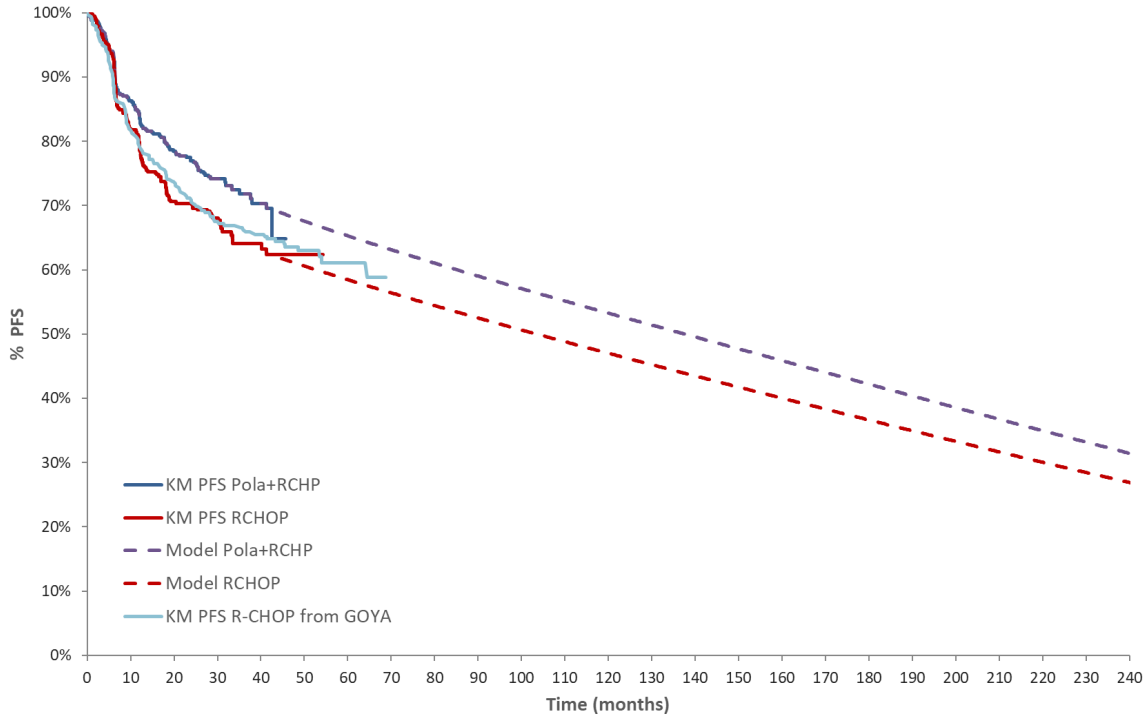
Samlet sett er DMP enig i at det finnes et klinisk rasjonale for å bruke MCM. POLARIX-data i seg selv kan ikke brukes til å pålitelig estimere kurfraksjonen, derfor spiller ekstern validering en viktig rolle i å bestemme langsiktige OS- og PFS-estimater.

For ordens skyld har DMP i tillegg testet tilpasningen av standard parametriske funksjoner for å vurdere forskjellen fra MCM på langsiktig ekstrapolering. For PFS var den langsiktige ekstrapoleringen med standard generalisert gamma mindre optimistisk i begge armer (ca. 3 % forskjell fra MCM generalisert gamma ved 120 måneder), men den inkrementelle PFS-gevinsten var lik. For OS var den langsiktige ekstrapoleringen med standard generalisert gamma overraskende litt mer optimistisk (1-2 % forskjell), men den inkrementelle OS-gevinsten var lik. DMP vil presentere scenarioanalyse i kapittel 4.3.3 med standard parametrisering med generalisert gamma i begge behandlingsarmer for både PFS og OS. Statistiske plott og verdier for statistisk tilpasning ved standard parametrisk tilpasning og tabell som sammenligner modellert PFS og OS med MCM generalisert gamma er presentert i Appendiks 2. Totalt sett er det betryggende at MCM ikke produserer estimater som er langt unna standard parametriske funksjoner.

Valg av parametriske funksjoner for PFS
DMP vil som beskrevet ovenfor, ikke inkludere data fra GOYA for å utvide PFS KM-data fra POLARIX. DMP er enig i at forutsetningen om proporsjonal hasard ikke holder og at uavhengig MCM kan tilpasses KM-data fra POLARIX. I polatuzumabvedotin-armen hadde MCM lognormal, gamma og generalisert gamma en lignende matematisk tilpasning til KM-data når det gjelder AIC-skår. For R-CHOP, hadde MCM lognormal, generalisert gamma og gamma de laveste AIC/BIC-skårene. Weibull og loglogistisk konvergerte ikke. Hasardfunksjonene til MCM lognormal, generalisert gamma og gamma var justert med smoothed empirisk hasard for polatuzumabvedotin og R-CHOP (Appendiks 2).

Den visuelle tilpasningen av disse tre parametriske funksjonene til KM-dataene var god for R-CHOP, men dårlig for polatuzumabvedotin. Alle kur-modellene underestimerte PFS i polatuzumabvedotin-armen sammenlignet med KM-dataene, og reduserte dermed den inkrementelle gevinsten observert i POLARIX. DMP er følgelig enig i at modellering med KM-data med parametrisk hale er en rimelig tilnærming. Avskjæringspunktet for montering av den parametriske halen på 42 uker er også akseptabelt. Siden to hendelser skjedde rundt 42,6 måneder og bare 6-7 % av pasientene fortsatt er i risikogruppen, kan ikke halen av KM-kurven etter 42 måneder betraktes som pålitelig. Å feste den parametriske halen til det siste punktet på 46 måneder i polatuzumabvedotin-armen vil resultere i et unaturlig fall i PFS og en underestimering av PFS-fordelen.

Blant de tre parametriske funksjonene resulterer tilpasning av lognormal i en avtagende PFS-fordel over tid (Appendiks 2). Roche argumenterer mot det, da det ikke er noe som tyder på at dette kan være tilfelle. DMP erkjenner at bortsett fra det endelige fallet i KM PFS i polatuzumabvedotin-armen, sannsynligvis på grunn av lavt antall pasienter, viser empiriske data en konsistent behandlingseffekt over tid. Tilpassing med gammafunksjonen, derimot, overvurderer R-CHOP sammenlignet med den eksterne studien GOYA. DMP godtar følgelig MCM generalisert gamma. Lognormal og gamma er testet i scenarioanalyser.



Figur 14 DMP sin hovedanalyse: Uavhengig MCM generalisert gammamodell ble tilpasset PFS KM-data fra POLARIX (opptil 42 måneder). KM-kurve for PFS ble brukt direkte i CUA-modellen opp til 42 måneder etterfulgt av en parametrisk hale (dvs. KM+ parametrisk hale-tilnærming). PS-justert KM-data fra R-CHOP fra GOYA er lagt til for ekstern validering.

For å oppsummere godtar DMP PFS-modelleringsmetoden bortsett fra inkludering av GOYA som en utvidet KM kilde. Ekskludering av GOYA har stor innvirkning på modellresultatene.

Totaloverlevelse (OS)

Roche valgte uavhengig MCM generalisert gamma for å ekstrapolere OS i begge armer. Parameterne var basert på KM-data fra POLARIX (opptil 42 måneder). Kaplan-Meier-data ble brukt direkte opp til 42 måneder, og den parametriske halen ble brukt som en effektdatainput over den gjenværende tidshorisonten. Roche antok at OS-fordelen opprettholdes over hele tidshorisonten (dvs. ingen behandlingsavtakende effekt).

Remisjonsfraksjonen estimert for PFS ble brukt til å ekstrapolere OS-kurvene gjennom MCM (OS informert av PFS), forutsatt at bare pasienter som ikke har progrediert eller døde for tidlig (PFS24) kan betraktes som langtidsoverlevende. Tilnærmingen er beskrevet i litteraturen (9) og virker rimelig gitt OS-dataenes umodenhet.

Roche antar at OS-fordelen opprettholdes over tidshorisonten gitt PFS-fordelen. I POLARIX har ikke polatuzumabvedotin + R-CHP vist en statistisk signifikant OS-fordel sammenlignet med R-CHOP (hasard ratio [HR]: 0,94; 95 % KI: 0,67–1,33). Dette visualiseres også av KM-kurver som viser overlapp i oppfølgingstiden. I MCM-tilnærmingen vil overlevelsen hos pasienter som er kurert (70 % i polatuzumabvedotin-armen og 63 % i komparator-armen) ved 2 år gå over til overlevelsen til alders- og kjønnsjustert generell befolkning. Den langsiktige forskjellen i OS må derfor støttes gjennom den "ukurerte" fraksjonen. Imidlertid antas flertallet av pasienter som progredierer å motta CAR-T (41 %) eller SCT (10 %) i andre eller tredje linje uavhengig av behandlingsarmen. Gitt den større andelen som

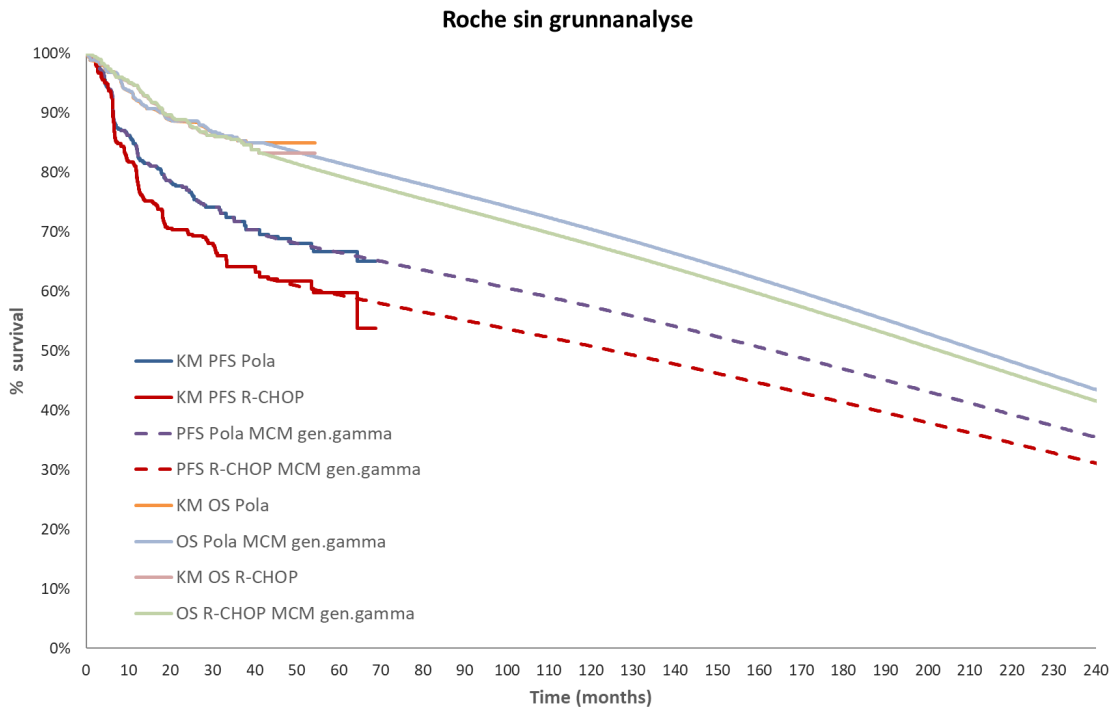
progredierte i komparatorarmen, kan et større absolutt antall pasienter få behandling med CAR-T. DMP har tidligere akseptert det kurative potensialet til CAR-T ved DLBCL i senere linjer (13, 19). Derfor kan den dårligere overlevelsen i komparatorarmen ikke rettferdiggjøres uten empirisk bevis. DMP mener derfor at det er plausibelt med parametriske funksjoner som vil minimere den langsiktige OS-gevinsten. Et alternativ hvor OS-estimater slås sammen på tvers av armene ble ansett som for konservativt i DMP sin hovedanalyse gitt PFS-fordelen. Siden det er usikkert om en PFS-gevinst vil føre til OS gevinster, vil vi presentere scenarier.

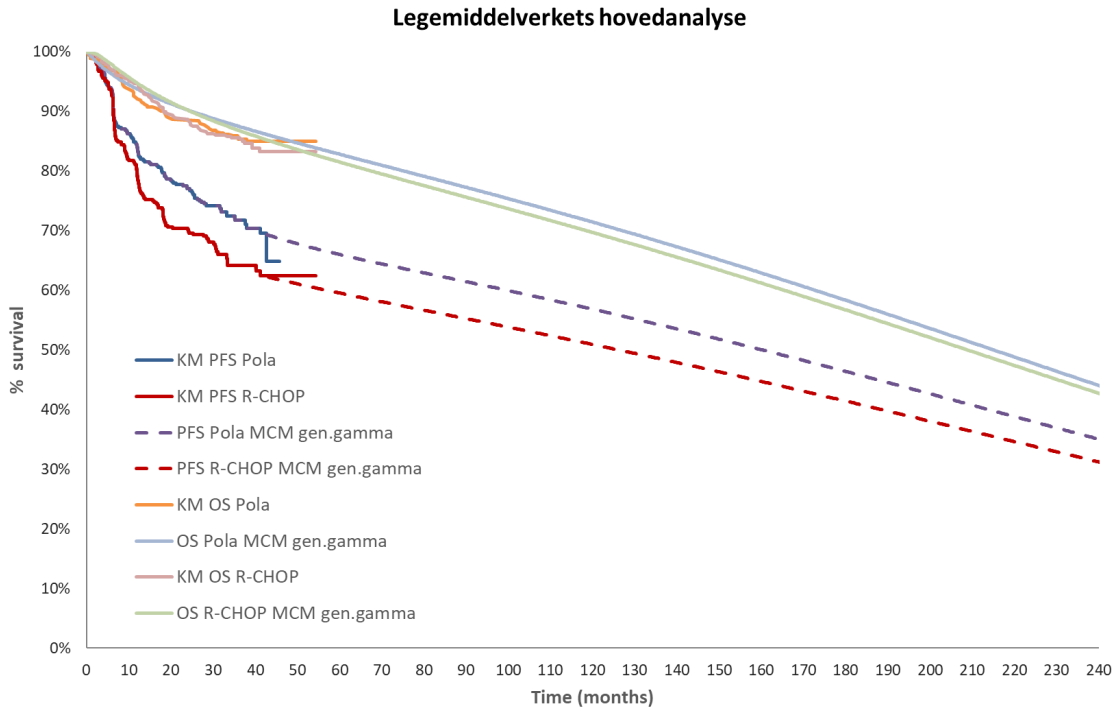
DMP er enig i at proporsjonal hasard ikke holder og at uavhengig modellering av OS per arm er akseptabelt. Basert på *smoothed* hasardplottet ble alle funksjonene, bortsett fra eksponentiell, ansett som passende (Appendiks 2). Blant 7 MCM-funksjoner konvergerte ikke Weibull og loglogistisk, og kunne ikke brukes i den økonomiske modellen. I polatuzumabvedotin-armen hadde henholdsvis Gompertz, lognormal og generalisert gamma de laveste AIC-poengsummene og dermed de beste matematiske tilpasningene til OS KM-dataene. Generalisert gamma hadde imidlertid en høyere BIC-score. For R-CHOP hadde lognormal, generalisert gamma, eksponentiell og Gompertz de laveste AIC-scorene, men generalisert gamma hadde en høy BIC-score (Appendiks 2). Alle disse funksjonene hadde imidlertid en dårlig visuell tilpasning til KM-dataene. I likhet med PFS har DMP vurdert å tilpasse en parametrisk hale til KM OS-data fra 42 måneder, men en slik tilnærming resulterte i en større OS-gevinst enn full parametrisering. I tillegg ble tidspunktet på 42 måneder ansett som tvetydig da de tidligere tidspunktene også ville være passende på grunn av høy sensurering i halen. Samlet sett velger DMP full parametrisering for å unngå unødvendige forutsetninger rundt halens startpunkt.

For å velge den mest plausible ekstrapoleringen blant MCM Gompertz, lognormal og generalisert gamma (eksponentiell hadde upassende hasardfunksjon), sammenlignet DMP langtidsestimatene med den generelle befolkningens overlevelse og OS KM-data fra den PS-matchete R-CHOP-arm i GOYA. Roche brukte ikke OS-data fra GOYA direkte i modellen, da dette var en eldre studie med mindre innovative behandlinger tilgjengelig etter progresjon. DMP vurderer likevel R-CHOP OS-data fra GOYA som en god nedre benchmark for OS-estimater i den økonomiske modellen. I komparatorarmen var den generaliserte gammakurven konsekvent høyere enn KM-kurven fra GOYA. Gompertz- og lognormalkurvene derimot, nærmet seg KM-kurven fra GOYA (Appendiks 2). I tillegg resulterte generalisert gamma i minimal OS-fordel mellom armene. Derimot økte OS-fordelen med Gompertz og lognormal over tid, noe som ikke anses som klinisk plausibelt. DMP vurderer at hasarden i begge behandlingsarmene er forventet å være den samme siden pasientene vil få samme andrelinjebehandling uavhengig av hvilken behandling de mottok i første linje. Derfor ble det ikke vurdert å tilpasse ulike funksjoner per arm. Til slutt er generalisert gamma for OS-ekstrapolering i samsvar med PFS-tilnærmingen, noe som er rimelig gitt at MCM for OS var basert på remisjonsfraksjoner hentet fra PFS-parametrisering.

Samlet godtar DMP MCM generalisert gamma valgt av Roche. Imidlertid foretrekkes full parametrisering over KM med en parametrisk hale-tilnærming, da det minimerer OS-fordelen (Figur 11). Endringer i valg for framskrivning av OS har stor betydning på IKER. Selv om fullparametrisering av OS fører til reduksjon i inkrementelle leveår, reduseres IKER på grunn av synkende inkrementelle kostnader. Roche forklarer at IKER reduseres fordi færre pasienter er i live etter progresjon i intervensjonsarmen. Det er derfor færre pasienter i PD, noe som reduserer PD-kostnadene, inkludert de påfølgende terapikostnadene og følgelig de totale inkrementelle kostnadene. I denne saken er det snakk om en lav QALY-gevinst (0,184 i DMP sin hovedanalyse) som gjør at små endringer i teller (kostnader) eller nevner (effekt) gir store utslag på brøken (IKER).

<u>Oppsummering</u>
DMP aksepterer modellering av PFS og OS med MCM generalisert gamma. Bruk av GOYA som en utvidet kilde til PFS-data aksepteres imidlertid ikke, noe som reduserer en inkrementell QALY-gevinst i modellen. For OS foretrekkes fullparametrisering fremfor KM+hale-tilnærmingen. Dette reduserte den inkrementelle QALY-gevinsten, men også de inkrementelle kostnadene.





Figur 15 Sammenligning av Roche og DMP sine analyser

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Andel av pasientene som opplevde bivirkninger i POLARIX, for ulike alvorlighetsgrader, samt andel pasienter som måtte avslutte behandling eller redusere dosen, er oppsummert i Tabell 6.

Tabell 6 Oppsummering av bivirkningsprofilen i POLARIX (ITT-populasjonen, fra innsendt dokumentasjon)

AE, n (%)	R-CHOP (n=438)	Polivy+R-CHP (n=435)
Total number of patients with at least one AE	431 (98.4%)	426 (97.9%)
Grade 3–5 AEs	262 (59.8%)	264 (60.7%)
SAEs	134 (30.6%)	148 (34.0%)
AEs leading to dose discontinuation (any treatment)	29 (6.6%)	27 (6.2%)
AEs leading to polatuzumab vedotin/vincristine discontinuation	22 (5.0%)	19 (4.4%)
AEs leading to dose reduction (any treatment)	57 (13.0%)	40 (9.2%)

I Tabell 7 er bivirkninger av grad 3 eller 4 som forekom hos minst 2 % av pasientene angitt.

Tabell 7 Bivirkninger av grad 3-4 som forekom hos ≥ 2 % av pasientene fra POLARIX (ITT-populasjonen, fra innsendt dokumentasjon)

MedDRA PT, n (%)	R-CHOP (n = 438)	Polivy+R-CHP (n = 435)
Neutropenia	135 (30.8)	123 (28.3)
Febrile neutropenia	35 (8.0)	60 (13.8)
Anaemia	37 (8.4)	52 (12.0)
Neutrophil count decreased	28 (6.4)	30 (6.9)
Leukopenia	30 (6.8)	25 (5.7)
Thrombocytopenia	19 (4.3)	14 (3.2)
White blood cell count decreased	14 (3.2)	18 (4.1)
Pneumonia	17 (3.9)	14 (3.2)
Lymphocyte count decreased	15 (3.4)	13 (3.0)
Diarrhoea	8 (1.8)	17 (3.9)
Lymphopenia	10 (2.3)	7 (1.6)
Syncope	9 (2.1)	8 (1.8)
Hypertension	10 (2.3)	6 (1.4)
Hyponatraemia	9 (2.1)	6 (1.4)
Fatigue	11 (2.5)	4 (0.9)
Platelet count decreased	3 (0.7)	9 (2.1)
Sepsis	N/A	N/A
Hypokalaemia	N/A	N/A
Hypophosphataemia	N/A	N/A
Asthenia	N/A	N/A

Total bivirkningsfrekvens, samt frekvensen av bivirkninger av grad 3-4 var generelt sammenlignbar mellom de to armene. Det ble ikke identifisert nye bivirkninger av betydning i forhold til tidligere godkjent indikasjon. Febril nøytropeni var rapportert hos litt flere pasienter i intervensjonsarmen (13,8 %) enn i komparatorarmen (8,0 %). Perifer neuropati ble rapportert i lignende grad i begge armene, hvorav de fleste tilfellene var milde. Å bytte ut vinkristin med polatuzumabvedotin førte ikke til færre tilfeller av perifer nevropati, en kjent bivirkning av R-CHOP, som beskrevet i EPAR.

Innsendt helseøkonomisk modell

Modellen inkluderer bivirkninger av grad 3-5 fra POLARIX som oppstod hos mer enn 2 % av studiedeltagerne, se tabellen under. Bivirkninger fører til økte kostnader og reduksjon i helsenytte, se kapittel 3.4.3 og kapittel 4.1.2 for ytterligere informasjon.

Tabell 8: Bivirkninger fra POLARIX inkludert i den helseøkonomiske modellen.

	Polatuzumabvedotin + R-CHP	R-CHOP
Anaemia	11,5 %	6,6 %
Diarrhoea	3,9 %	0,9 %
Febrile neutropenia (grade 3)	14,0 %	5,5 %
Febrile neutropenia (grade 4)	3,9 %	2,5 %
Neutropenia (grade 3)	10,1 %	13,0 %
Neutropenia (grade 4)	23,7 %	26,9 %
Neutrophil count decreased (grade 3)	2,5 %	1,8 %
Neutrophil count decreased (grade 4)	8,0 %	5,7 %
Pneumonia	3,0 %	3,7 %

DMP sin vurdering
Endringer i bivirkninger gir lite utslag på resultatet av analysen. DMP velger derfor å beholde Roche sin modellering av bivirkninger uten å ha vurdert dem inngående.

DMP godtar modelleringen av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon
Data på helserelatert livskvalitet ble samlet inn i POLARIX ved bruk av det generiske instrumentet EuroQol 5 dimensjoner (EQ-5D-5L) og tre sykdomsspesifikke instrumenter, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma subscale* (FACT-Lym LymS) og *FACT Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale* (GOG-NTX). Roche har ettersendt en oversikt over hvor mange pasienter som har svart på to av studiens måleinstrumenter, EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30. Etterlevelsen var høy (≥ 90 %) ved baseline og ved påfølgende målepunkter fram til studiebehandlingen var avsluttet. Ved oppfølgingspunktene, fra måned 6 til og med måned 24, avtok etterlevelsen fra omtrent 80 % til 60 %. EQ-5D-5L innhentet fra POLARIX er vist i Tabell 9.

Roche har utført et systematisk litteratursøk for å identifisere eksterne kilder for livskvalitet. Dette er ikke vurdert inngående siden Roche har tilgjengeliggjort en rekke relevante kilder til nyttevekter i modellen og søket ikke identifiserte ytterligere relevante kilder.

Tabell 9: EQ-5D-5L-verdier samlet inn ved målepunktene i POLARIX. Hentet fra (20)

Treatment Group	Pola+R-CHP				R-CHOP			
Visit**	Mean*	SE	95% Lower CI	95% Upper CI	Mean*	SE	95% Lower CI	95% Upper CI
Baseline	0.8121	0.009393	0.7937	0.8306	0.811	0.009364	0.7926	0.8294
Cycle 2 Day 1	0.8422	0.00867	0.8252	0.8592	0.8467	0.00866	0.8297	0.8637
Cycle 3 Day 1	0.8532	0.008691	0.8361	0.8702	0.8422	0.008733	0.8251	0.8594
Cycle 5 Day 1	0.8511	0.008733	0.834	0.8683	0.8365	0.008737	0.8193	0.8536
Treatment comp or early discontinuation	0.8432	0.008345	0.8269	0.8596	0.8453	0.008228	0.8292	0.8615
Follow-up Month 3	0.8541	0.01456	0.8256	0.8827	0.8683	0.01429	0.8403	0.8963
Follow-up Month 6	0.8516	0.009097	0.8337	0.8694	0.8669	0.009006	0.8493	0.8846
Follow-up Month 9	0.8645	0.03706	0.7919	0.9372	0.8506	0.03704	0.778	0.9232
Follow-up Month 12	0.8573	0.009146	0.8394	0.8753	0.8626	0.009365	0.8442	0.881
Follow-up Month 15	-	-	-	-	0.8797	0.1025	0.6788	1.0805
Follow-up Month 18	0.8594	0.009297	0.8411	0.8776	0.8658	0.00942	0.8473	0.8843
Follow-up Month 24	0.87	0.01225	0.846	0.894	0.8565	0.01276	0.8314	0.8815

Legend: SE, standard error; CI, confidence intervals.

*Due to missing data very likely not filling the assumption of missing completely at random, the reported Means and corresponding SE's are based on Least Square Mean values (LSmeans). These estimates are derived using an mixed model for repeated measurements approach, where baseline, age, gender, visit, health state, randomized treatment, treatment visit interaction where fitted as fixed effects. To account for repeated measurements Combound Symmetry structure was fitted for the covariance variance matrix (The model was not converging with Unstructured covariance variance matrix). Kennward Rogers approximation was used for the degrees of freedom. The LSmeans are estimated at mean baseline utility value of 0.81 and mean age of 63. The analysis were done using SAS System 9.4 PROC MIXED-procedure.

**EQ5D data was primarily collected during study visits when patients were still in progression free health state, EQ-5D-5L would be captured in progressed health state when disease progression was detected at the study visit with a pre scheduled tumour assessment following a pre-scheduled EQ5D-5L data collection. Of the 5155 post baseline Utility index values only 140 (2.7%) were derived at EQ-5D-5L values reported in Progressed Health state.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er det lagt ved nyttevekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri overlevelse (PFS) og progrediert sykdom (PD), i tillegg til nyttetap ved bivirkninger. Roche har tilgjengeliggjort nyttevekter fra en rekke ulike kilder i modellen (se Tabell 10), hvorav HMRN er valgt i deres grunnanalyse basert på innspill fra klinikere de har kontaktet. Pasientene som fortsatt er i PFS etter to år i modellen får livskvalitet i tråd med den generelle befolkningen basert på Stavem m.fl. (21). Nyttevektene er aldersjustert iht. DMP sine retningslinjer.

Tabell 10: Relevante nyttevekter tilgjengelig i innsendt modell. Fet representerer nyttevektene i Roche sin grunnanalyse

Kilde	Nyttevekter - gjennomsnitt (standard error)	
	PFS	PD
POLARIX (3L) IPI 2-5	0,812 (0,013)	0,769 (0,018)
GOYA (weighted) IPI 2-5	0,816 (0,01)	0,734 (0,01)
HMRN EQ-5D-3L	**0,76**	**0,53**
Tisagenlecleucel-T (ID116) UK	0,83	0,71
Axicabtagene ciloceucel (ID115) UK	0,72	0,65
Pixantrone (TA 306)	0,76	0,68

POLARIX

Roche har levert en beskrivelse av regresjonsmodellen de har brukt for å beregne nyttevektene fra POLARIX, på forespørsel fra DMP. Individuelle pasientdata for EQ-5D-5L fra POLARIX ble analysert med en lineær «mixed effects» modell for å undersøke effekten av PFS og PD. Modellen justerte for nyttevektene ved baseline, alder, kjønn og studiebesøk. Nyttevektene PFS og PD ble beregnet med «Least Square Mean» metoden, avhengig av alder og nyttevekt ved baseline. EQ-5D-5L er verdsatt med britiske befolkningsbaserte-tariffer og konvertert til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout m. fl.

HMRN
På forespørsel fra DMP har Roche sendt inn mer informasjon om kilde for nyttevektene HMRN. HMRN referer til et register kalt *Hematological Malignancy Research Network* i Storbritannia. En studie av Wang m.fl. (22) samlet inn EQ-5D-5L hos 319 nydiagnostiserte DLBCL pasienter mellom 2004 og 2015.

GOYA
Roche har på forespørsel fra DMP kort forklart at individuelle pasientdata for EQ-5D-5L fra GOYA ble analysert med en lineær «mixed effects» modell for repeterte målinger som undersøkte effekten av PFS og PD. Regresjonsmodellen justerte nyttevektene for baseline nyttevekter, alder, kjønn, studiebesøk og studiebesøk ved baseline (interaction). Nyttevektene PFS og PD ble videre beregnet med «Least Square Mean» metoden, avhengig av alder og nyttevekt ved baseline. Pasientdata for analysen ble vektet med invers propensity skår (ATT)-vekting for å få verdier som passer populasjonen i POLARIX. DMP har ikke mottatt oversikt over hvor mange personer som svarte på måleinstrumentet EQ-5D-3L fra GOYA, inkludert grunner for manglende etterlevelse og ev. forskjeller i personer som svarte versus ikke svarte.

Bivirkninger
Det er inkludert nyttetap knyttet til bivirkningene (frekvenser er presentert i Tabell 8), se tabellen under.

Tabell 11: Nyttetap knyttet til bivirkninger i innsendt modell

Bivirkning	Nyttetap	Kilde/ antagelse	Varighet (dager)	Kilde/ antagelse
Anaemia	0,250	MS TA306	16	MS TA306
Diarrhoea	0,103	Lloyd 2007	2	Antagelse
Febrile neutropenia (grade 3)	0,150	Lloyd 2008	6	MS TA306
Febrile neutropenia (grade 4)	0,150	Lloyd 2009	6	MS TA306
Neutropenia (grade 3)	0,090	Nafees 2008	15	MS TA306
Neutropenia (grade 4)	0,090	Nafees 2009	15	MS TA306
Neutrophil count decreased (grade 3)	0,090	Antar lik som neutropeni	15	Antar lik som neutropeni
Neutrophil count decreased (grade 4)	0,090	Antar lik som neutropeni	15	Antar lik som neutropeni
Pneumonia	0,200	Beusterein 2010	14	MS TA306

DMP sin vurdering

POLARIX
Ifølge DMP sine retningslinjer må det begrunnes dersom det er gjort målinger av livskvalitet med EQ-5D i de kliniske studiene som ligger til grunn for relativ effekt, men disse ikke benyttes i den helseøkonomiske analysen. Roche sin begrunnelse er at de har vist de ulike nyttevektene til klinikere de har kontaktet, som synes HMRN nyttevektene i størst grad gjenspeiler pasientene som har progrediert. DMP etterspurte en vitenskapelig begrunnelse på hvorfor nyttevektene fra POLARIX ikke er egnet for denne metodevurderingen, og mottok referanse til *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sin metodevurdering av polatuzumabvedotin. Denne komitéen vektla også klinisk validitet i stor grad, og det ble konkludert med at GOYA var mer egnet enn POLARIX siden GOYA hadde lengre oppfølgingstid og at de reflekterer nytten til aktuelle pasienter i større grad. Roche hevdet også at målinger ved PD i POLARIX ikke var robuste siden de sluttet å måle livskvalitet i studien etter at pasientene progredierte. DMP etterspurte derfor informasjon om hvor mange målinger som lå til grunn for nytten samlet inn fra POLARIX for pasienter som hadde progrediert (se Tabell 38, Appendiks 4). DMP mener at denne tabellen viser at det var tilstrekkelig antall målinger ved PD. Likevel er var antallet pasienter som progredierte lavt og det var

få besvarelser utover i studien. Derfor kan vi ikke utelukke at det kan være bias i favør av at de som har besvart skjemaene har bedre livskvalitet enn de pasientene som ikke er fulgt opp videre i studien.

HMRN
DMP mener at nyttevekten ved PD på 0,53 fra HMRN er lav sammenlignet med tidligere metodevurderinger i senere linjer. Dette kommer tydelig frem i Tabell 14, hvor nytten ved PD i metodevurderinger utført av NICE i senere behandlingslinjer ligger mellom 0,65 og 0,71. I DMP sin metodevurdering av Yescarta hos pasienter med DLBCL og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi (23) ble det benyttet nyttevekter på 0,779 ved PFS og 0,722 ved PD. DMP vurderer derfor at nyttevektene samlet inn i registeret HMRN ikke er plausible. Dessuten er nyttevektene fra HMRN basert på et mindre pasientantall (n = 319) enn GOYA (n ≈ 1 400) og POLARIX (n = 879). Det er utfordrende å validere nyttevekten ved PD siden det er et helsestadie som ikke fanger opp kompleksiteten og heterogeniteten av disse pasientene i klinisk praksis. I modellen mottar majoriteten av pasientene kurativ behandling med CAR-T og stamcellestøtte, så det vil være rimelig at nytten hos disse vil være i tråd med tidligere metodevurderinger. Av disse, vil noen bli kurert og få høyere nytte i tråd med den generelle befolkningen, mens de resterende vil progrediere og få en dårligere nytte. Nytten ved PD på 0,769 fra POLARIX synes å treffe nytten på 0,779 ved PFS fra DMP sin metodevurdering av Yescarta (aksikabtagenciloleucel, ZUMA-7 studien (13)) og de andre metodevurderingene fra NICE i Tabell 11. Siden mange av pasientene vil motta CAR-T behandling i andre behandlingslinje er det ikke urimelig å sammenligne aktuell PD nytte mot PFS-nytten i andre metodevurderinger av CAR-T. DMP endrer nyttevektene fra HMRN til nyttevektene fra POLARIX da det er å foretrekke at kilde til nyttevekter er den samme som kilde til relativ effekt og de virker mer plausible enn nyttevektene anvendt i Roche sin grunnanalyse. Samtidig kan vi ikke utelukke at denne nytten er høyere enn hos pasientene som vil progrediere på behandling i senere linjer. Vi inkluderer vi derfor et scenario med nyttevektene fra GOYA siden nytten ved PD er noe lavere sammenlignet med POLARIX (0,734 versus 0,769).

GOYA
Det er en styrke at nyttevektene fra GOYA-studien er innhentet direkte med EQ-5D-3L og ikke må konverteres fra 5L til 3L, som nyttevektene fra POLARIX. DMP har imidlertid ikke fått dokumentasjon fra Roche om etterlevelsesrater fra GOYA og detaljer fra «propensity score»-vektingen. Siden nyttevektene fra POLARIX virker plausible og det er å foretrekke at kilde til nyttevekter samsvarer med kilde til relativ effekt samsvarer med kilde for, har DMP heller ikke etterspurt slik informasjon. DMP mener likevel at GOYA kan være et plausibelt alternativ for modellering av nytten hos aktuelle pasienter og presenterer en scenarioanalyse med nyttevektene fra GOYA fremfor POLARIX.

Bivirkninger
Ved å endre på kilde til nyttevekter til POLARIX, er ikke nyttetapene i Tabell 11 inkludert i analysen. Det er rimelig siden nyttetap knyttet til bivirkninger implisitt er med i POLARIX, hvor det ikke ble vist forskjeller i helserelatert livskvalitet mellom behandlingsarmene. Nyttetapet er imidlertid inkludert for scenariet med nyttevektene fra GOYA. Endringer i nyttetap har liten innvirkning på IKER, så DMP godtar nyttetap knyttet til bivirkninger uten å ha vurdert dem inngående.

DMP endrer nyttevektene fra HMRN til POLARIX, og presenterer en scenarioanalyse med nyttevekter fra GOYA.

4 Økonomisk analyse

For å estimere kostnadseffektiviteten av polatuzumabvedotin, har Roche levert en kostnad-per-QALY analyse for polatuzumabvedotin + R-CHP sammenlignes med R-CHOP som er dagens standard førstelinjebehandling hos pasienter med DLBCL. Resultatene fra kostnad-per-QALY analysen belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av DLBCL.

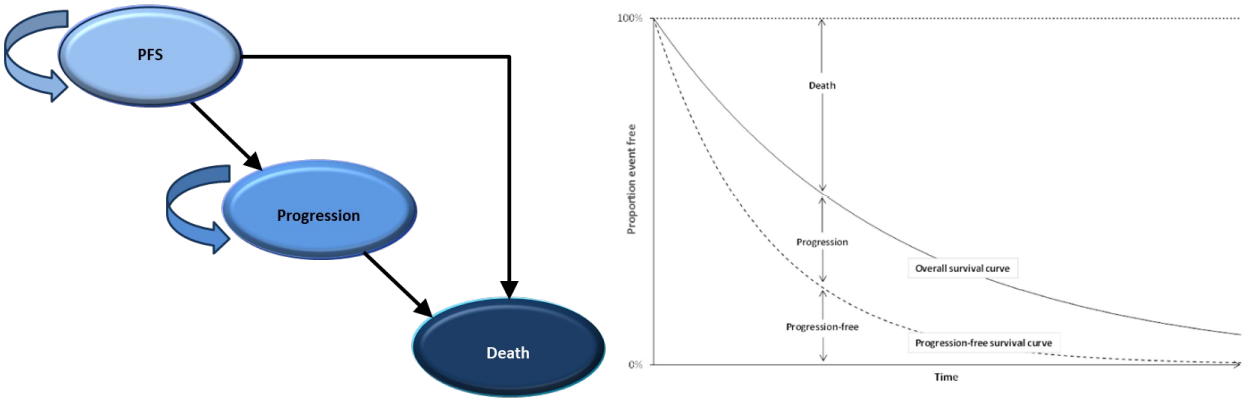
4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en *partition survival model* (PSM), også kalt *area under the curve* modell. Modellen (se figuren under) består av følgende tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved DLBCL:

- Progresjonsfri overlevelse (PFS): Ved modellstart starter alle pasientene i denne helsetilstanden og får behandling med enten polatuzumabvedotin + R-CHP eller R-CHOP. Pasientene forblir i denne helsetilstanden til de dør eller får sykdomsprogresjon.
- Progresjon: Når pasientene får sykdomsprogresjon mottar de kreftbehandling i senere behandlingslinje. Pasientene forblir i denne helsetilstanden til de dør.
- Pasientene kan forflytte seg til denne helsetilstanden fra de to helsetilstandene over. Død er en absorberende tilstand.

I Roche sin grunnanalyse har de anvendt en kur-miksturmodellering (MCM) for framskriving av effekt (se kapittel 3.4.1). Det betyr at for pasientene som befinner seg i PFS etter to år er det modellert overlevelse, livskvalitet og kostnader (ingen kostnader) i tråd med den generelle befolkningen.



Figur 16: Illustrasjon av modellstruktur til venstre. Illustrasjon av hvordan tid-til-hendelse-dataene fra POLARIX henger sammen med modellen til høyre. Innsendt av Roche.

Sykluslengde er på en uke og det er benyttet halvsykluskorreksjon.

DMP sin vurdering

Den innsendte PSM-modellen er en veletablert måte å modellere sykdomsprogresjon på innen onkologi. Modellen er transparent og tillater i tilstrekkelig grad endring av input og relevante parametere.

DMP godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske modellen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Modellen har en livstidshorisont (60 år). Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig.

DMP sin vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger DMP sine retningslinjer (24).

DMP godtar analyseperspektivet.

4.2 Ressursbruk, kostnader og relaterte input i helseøkonomisk modell

4.2.1 Legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Roche sin grunnanalyse er hentet fra DMP sine nettsider, og er i henhold til gjeldende retningslinjer basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Tabell 12 viser legemiddelpakningene som inngår i analysen og Tabell 13 oppsummerer kostnadene for alle legemidlene som inngår i analysen. DMP har oppdatert pakninger i henhold til hva som brukes i dagens anbud. Endringene er markert med fet skrift i tabellen.

Tabell 12: Legemiddelpakninger som inngår i analysen.

Preparat	Vare-nummer	Administra-sjon	Styrke	Pakning	Maks AUP uten mva
Polivy (polatuzumabvedotin)	382647	Intravenøs	140 mg	Hetteglass 140 mg	112 966
	386940		30 mg	Hetteglass 1x30 mg	24 230
Rixathon (rituksimab)	537151	Intravenøs	**200** mg	Hetteglass 2x10 ml	**4 210**
	137019		500 mg	Hetteglass 1x50 ml	10 510
Sendoxan (syklofosfamid)	433089	Intravenøs	500 mg	Hetteglass 500 mg	**101**
	468745		1000 mg	Hetteglass 1000 mg	**172**
Doxorubicin Accord (doksorubicin)	461001	Intravenøs	**2 mg/ ml**	Hetteglass 10 ml	**203**
	127770		**2** mg/ ml	Hetteglass 100 ml	**1 770**
Vincristine Pfizer (vinkristin)	190780	Intravenøs	1 mg/ ml	Flaske av plast 1x2 ml	**406**
Gemkabi (gemcitabin)	77762	Intravenøs	38 mg/ ml	Hetteglass 1x5.26 ml	**310**
	393795		38 mg/ ml	Hetteglass 1x26.3 ml	1 427
Oxaliplatin Fresenius Kabi (oksaliplatin)	73354	Intravenøs	5 mg/ ml	Hetteglass 1x10 ml	1 799
	73365		5 mg/ ml	Hetteglass 1x20 ml	3 568
Bendamustine Fresenius Kabi (bendamustin)	412454	Intravenøs	**2,5** mg/ ml	Hetteglass 5x25 mg	**3 155**
	515182		**2,5** mg/ ml	Hetteglass **5x100 mg**	12 532
Carboplatin Fresenius Kabi (karboplatin)	427801	Intravenøs	10 mg/ ml	Hetteglass 1x5 ml	**275**
	179942		10 mg/ ml	Hetteglass 1x15 ml	766
Etoposide Accord (etoposid)	104559	Intravenøs	**20 mg/ ml**	**Hetteglass 1x5 ml**	**145**
Holoxan (ifosfamid)	534885	Intravenøs	1000 mg	Hetteglass 1000 mg	**365**
	569378		2000 mg	Hetteglass 2000 mg	723
Uromitexan (mesna)	138739	Intravenøs	**100 mg/ ml**	**Ampulle av plast 15x4 ml**	**660**
	522728	Intravenøs	**100 mg/ ml**	**Ampulle 10x10 ml**	1 081
Dexavit (deksametason)	517803	Intravenøs	**4 mg/ ml**	**Ampulle av glass 3x1 ml**	**389**
	519162		**4 mg/ ml**	**Ampulle av glass 5x5 ml**	**3 027**
Cisplatin Accord (cisplatin)	598049	Intravenøs	1 mg/ ml	Hetteglass 50 ml	**197**
	548680		1 mg/ ml	Hetteglass 100 ml	337
Cytarabin Fresenius Kabi (cytarabin)	527755	Intravenøs	100 mg/ ml	Hetteglass 1x10 ml	**206**
	462987		100 mg/ ml	Hetteglass 1x20 ml	383
Prednisolon	124990	Tablett, oral	**5 mg**	**Boks 100 stk**	**88**
Ebetrex (metotreksat)	508698	Intravenøs	**100 mg/ ml**	**Hetteglass 1x10 ml**	**727**
Yescarta (aksikabtagenciloleucel)	402302	Intravenøs, dispersjon	-	Pose 1 stk	3 187 779
Fludarabin Ebewe (fludarabin)	78895	Intravenøs	**25 mg/ ml**	**Hetteglass 5x2 ml**	**5 787**

Tabell 13: Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene i den helseøkonomiske analysen. Priser er med maksimal AUP uten mva.

Behandlingsregime	Vedlikeholdsdose	Sykluslengde	Maksimalt antall behandlingssykluser	Kostnad pr. syklus (NOK)
Førstelinjebehandling				
Polatuzumabvedotin + R-CHP				**136 001**
Polatuzumabvedotin	1,8 mg/kg	21	6	118 531
Rituksimab	375 mg/m2	21	8	15 569
Syklofosfamid	750 mg/ m2	21	6	291
Doxorubicin	50 mg/m2	21	6	1 607
Prednisolon	100 mg (dag 1-5)	21	6	4
R-CHOP				**18 098**
Rituksimab	375 mg/m2	21	8	15 569
Syklofosfamid	750 mg/ m2	21	6	291
Doxorubicin	50 mg/m2	21	6	1 607
Prednisolon	100 mg (dag 1-5)	21	6	4
Vinkristin	1,4 mg/m2	21	6	628
Påfølgende behandling				
CAR-T og brobehandling				**3 188 663**
Aksikabtagenciloleucel	Fast dosering	1	1	3 187 779
Fludarabin	90 mg/m2	1	1	594
Syklofosfamid	1500 mg/ m2	1	1	291
R-IME				**22 875**
Rituksimab	375 mg/m2	21	4	15 569
Ifosfamid	5 000 mg/m2	21	3	3 515
Mesna	5 000 mg/m2	21	3	1 482
Metotreksat	30 mg/m2	21	3	678
Etoposid	100 mg/m2	21	3	1 630
Intensiv kjemoterapi (med intensjon om å fortsette med transplantasjon) R-ICE				**21 481**
Rituksimab	375 mg/m2	21	4	15 569
Ifosfamid	5 000 mg/m2	21	3	3 515
Karboplatin	130 AUC	21	3	766
Etoposid	100 mg/m2	21	3	1 630
Polatuzumabvedotin + BR				**144 063**
Polatuzumabvedotin	1,8 mg/kg	21	4	118 531
Bendamustin	180 mg/m2	21	4	9 963
Rituksimab	375 mg/m2	21	4	15 569

DMP sin vurdering

DMP har endret på noen av pakningene i samsvar med bruk etter gjeldende anbud. Det er rimelig at hele hetteglass er modellert. For intensiv kjemoterapi (med intensjon om å fortsette med transplantasjon, har Roche antatt at pasientene mottar R-ICE. I Handlingsprogrammet (2) er det ikke et spesifikt behandlingsregime med høydosebehandling som er anbefalt. I metodevurderingen av Yescarta som andrelinjebehandling ved DLBCL (23) ble det antatt at intensiv kjemoterapi bestod av 30 % R-DHAP, 20 % R-ICE, 30 % R-GDP og 20 % R-IME. En endring til de ulike behandlingsregimene i høydosebehandling har

ikke innvirkning på resultatet i modellen, så DMP velger å beholde Roche sin antagelse om at alle pasientene mottar R-ICE som høydosebehandling.

4.2.2 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til administrasjon av legemidler er hentet fra enhetskostnadsdatabasen. Ved behandlingsregimer som innebærer intravenøs administrasjon av flere legemidler, har Roche antatt at noe av ressursbruken knyttet til den første administrasjonen kan gjenbrukes. De har lagt inn at påfølgende administrasjoner har en ressursbruk på 75 % sammenlignet med den første administrasjonen basert på en tidligere metodevurdering (25). For alle typer påfølgende behandling er det lagt inn administrasjonskostnader knyttet til 4 administrasjoner av intravenøs behandling fordi Roche mener de fleste regimene har mellom tre (polatuzumabvedotin + BR) til fem (R-ICE) legemidler som administreres intravenøst. Kilder og antagelser for beregninger av enhetskostnader er vist i tabellen under.

Tabell 14: Kostnader knyttet til administrasjon ved intravenøs behandling

Behandlingsregime	Kostnad	Kilde/ antagelse
Enhetskostnad intravenøs administrasjon	*3 290*	*DMP sin enhetskostnadsdatabase, KPI justert*
Polatuzumabvedotin + R-CHP	13 160	5 administrasjoner
R-CHOP	13 160	5 administrasjoner
Påfølgende behandling	10 693	4 administrasjoner

DMP sin vurdering

Endringer i administrasjonskostnader gir lite utslag på resultatet i analysen. DMP beholder derfor Roche sin modellering av administrasjonskostnader uten å ha vurdert dem inngående.

4.2.3 Påfølgende behandling

Innsendt dokumentasjon

Andelen pasienter som hadde mottatt påfølgende behandling i det oppdaterte datakuttet var 22 % i polatuzumabvedotin-CHP-armen og 29 % i R-CHOP-armen. Andelen av de ulike behandlingene pasientene mottok i studien sammenstilt med det som er antatt i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 15. Påfølgende behandling er modellert som en engangskostnad ved progresjon, og i modellen mottar pasientene som progredierer påfølgende behandling. Det er antatt at pasientene i polatuzumabvedotin + R-CHP-armen mottar 2,03 og pasientene i R-CHOP-armen mottar 2,26 systemiske påfølgende behandlinger, basert på POLARIX. Enhetskostnadene ved påfølgende behandling samt tilhørende antagelser er presentert i Tabell 16. Samlet, gir dette en engangskostnad på henholdsvis 2 885 323 og 3 370 492 for polatuzumabvedotin + R-CHP- og R-CHOP-armene.

Tabell 15: Andeler av ulike påfølgende behandlinger i helseøkonomisk modell i Roche sin grunnanalyse sammenstilt med påfølgende behandling i POLARIX (av kumulative behandlinger i 2. og senere linjer)

	I helseøkonomisk modell		I POLARIX	
	POLIVY + R-CHP	R-CHOP	POLIVY + R-CHP	R-CHOP
Intensiv kjemoterapi + rituksimab (R-ICE) med intensjon om å fortsette med transplantasjon	15 %	15 %	31 %	30 %
Intensiv kjemoterapi med intensjon om å fortsette med transplantasjon (ICE)	0 %	0 %	12 %	7 %
Allogen stamcelleterapi	0 %	1 %	0 %	2 %
Autolog stamcelleterapi	10 %	10 %	14 %	16 %
Kjemoterapi (GemOx)	0 %	0 %	7 %	8 %
Kjemoterapi + rituksimab (R-IME)	30 %	18 %	28 %	23 %
Polatuzumabvedotin + BR	4 %	16 %	0 %	4 %
Rituksimab monoterapi	0 %	0 %	1 %	2 %
Brobehandling + CAR-T	41 %	41 %	7 %	9 %
Antall behandlingsregimer	*2,03*	*2,26*	*2,03*	*2,26*

Tabell 16: Enhetskostnader for de ulike påfølgende behandlingene

	Enhetskostnad	Kilde/ antagelse
Intensiv kjemoterapi + rituksimab (R-ICE) med intensjon om å fortsette med transplantasjon	150 853	Inkluderer legemiddelkostnadene i tabell 13 og administrasjonskostnadene i tabell 14
Intensiv kjemoterapi med intensjon om å fortsette med transplantasjon (ICE)	54 258	Inkluderer legemiddelkostnadene i tabell 13 og administrasjonskostnadene i tabell 14
Allogen stamcelleterapi	493 986	Metodevurdering av Yescarta (15)
Autolog stamcelleterapi	135 396	DRG-kode 481O, Annen stamcelletransplantasjon, dagkirurgisk behandling
Kjemoterapi (GemOx)	62 967	Inkluderer legemiddelkostnadene i tabell 13 og administrasjonskostnadene i tabell 14
Kjemoterapi + rituksimab (R-IME)	150 613	Inkluderer legemiddelkostnadene i tabell 13 og administrasjonskostnadene i tabell 14
Polatuzumabvedotin + BR	706 354	Inkluderer legemiddelkostnadene i tabell 13 og administrasjonskostnadene i tabell 14
Rituksimab monoterapi	257 344	Inkluderer legemiddelkostnadene i tabell 13 og administrasjonskostnadene i tabell 14
Brobehandling + CAR-T	3 199 356	Inkluderer legemiddelkostnadene i tabell 13 og administrasjonskostnadene i tabell 14

DMP sin vurdering

Det er stor forskjell på hva slags behandling pasientene mottok i studien og hva Roche har lagt til grunn i modellen (ifølge klinisk praksis). Endringer i andelen pasienter som mottar de ulike behandlingsregimene, og endringer mellom klinisk studie og antagelser for klinisk praksis har stor innvirkning på resultatet i analysen. Som hovedregel foretrekker DMP at behandlingen som ligger til grunn for effekt fra studien samsvarer med kostnadene i modellen for å sikre intern validitet, også når det gjelder påfølgende behandling. Samtidig var oppfølgingstiden i POLARIX kort, og det er derfor usikkert i hvor stor grad effektdata fra studien har rukket å bli påvirket av type etterfølgende behandling innenfor oppfølgingstiden. DMP anser derfor også ekstern validitet (sammenlignbarhet med norsk klinisk praksis) som viktig. I denne saken er valg av framskriving av overlevelse basert på hva slags påfølgende behandling

pasientene er ventet å motta i klinisk praksis (dvs. ekstern validitet), så DMP mener at det er rimelig at kostnadene ved påfølgende behandling også modelleres basert på ekstern validitet. Ifølge en fagekspert er det rimelig at pasienter som har progrediert vil motta i gjennomsnitt like mange påfølgende behandlinger i klinisk praksis uavhengig av om de mottar R-CHOP eller polatuzumabvedotin + R-CHP i første linje. DMP setter derfor antall behandlingsregimer til 2,26 i begge behandlingsarmer. Merk at de totale kostnadene ved påfølgende behandling vil være høyere for R-CHOP- enn ved polatuzumabvedotin + R-CHP-armen siden flere pasienter i R-CHOP-armen progredierer.

DMP legger hovedsakelig til grunn de samme andelene som Roche da de stort sett samsvarer med klinisk praksis. En fagekspert DMP har kontaktet synes at andelen som mottar kurativ behandling med HMAS og/ eller CAR-T kan være noe høy dersom man tar hensyn til hele populasjonen med DLBCL som har en median alder på 71 år. Med medianalderen på 65 år som ligger til grunn i DMP sin hovedanalyse mente fageksperten at andelen kunne være et rimelig anslag. DMP beholder derfor antagelsen om at 50 % av pasientene mottar kurativ behandling i senere behandlingslinjer. De totale andelene påfølgende behandling i R-CHOP armen overstiger 100 %. Vi velger å sette allogen stamcelleterapi til 0 % i R-CHOP-armen i samsvar med polatuzumabvedotin-armen slik at de totale andelene ikke overstiger 100 %. Allogen stamcelleterapi er kun aktuelt for et lite antall pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende stamcellehøsting eller har residiv etter autolog stamcelleterapi. Fageksperten mener at det ikke er noe klinisk rasjonale for å rebehandle pasienter som har mottatt polatuzumabvedotin i første linje også i senere linjer. DMP setter derfor andelen påfølgende behandling med polatuzumabvedotin + BR til 0 % i polatuzumabvedotin + R-CHP-armen og antar at disse pasientene får kjemoterapi + rituksimab i stedet.

DMP vil også vise et scenario som vektlegger intern validitet ved modelleringen av påfølgende behandling siden endringer ved påfølgende behandling har stor innvirkning på resultatet.

De fleste enhetskostnadene ved påfølgende behandling er beregnet etter kun legemiddelkostnader og administrasjonskostnader, som er rimelig siden det påløper oppfølgingskostnader ved progrediert sykdom i tillegg. For behandling med CAR-T er det i tidligere metodevurderinger antatt tilleggskostnader ved sykehusinnleggelser og leukaferese. Et tillegg i tråd med en tidligere metodevurdering av Yescarta (13) gir lite utslag på resultatene, så DMP beholder kostnaden benyttet av Roche.

DMP legger hovedsakelig til grunn de samme antagelsene som Roche, men endrer på følgende:

- *Setter antall behandlingsregimer til 2,26 i begge armer*
- *Setter allogen stamcelleterapi til 0 % i R-CHOP-armen*
- *Setter påfølgende behandling med polatuzumabvedotin + BR til 0 % i polatuzumabvedotin + R-CHP-armen og øker R-IME til 34 %.*

Totalt sett endrer dette enhetskostnaden ved påfølgende behandling fra henholdsvis 2 885 323 og 3 370 492 for polatuzumabvedotin + R-CHP- og R-CHOP-armene til 3 212 214 og 3 362 938 i de respektive armene.

4.2.4 Kostnader for håndtering av bivirkninger

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til bivirkningene i modellen (Tabell 8) inngår som en engangskostnad ved behandlingsstart. Ved alle hendelsene har Roche antatt at enhetskostnaden er den samme, DRG-koden 449 (Forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel >17 med komorbiditet eller komplikasjoner (m/bk)).

Tabell 17: Totale bivirkningsrelaterte kostnader ved de to behandlingsarmene i analysen

	Pola + R-CHP	R-CHOP	Kilde/antagelse
Enhetskostnad	47 742		DRG-kode 449, *Forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel > 17 m/bk*
Totale kostnader ved håndtering av bivirkninger	31 589	26 099	Bivirkninger av grad 3-5 fra POLARIX som oppstod hos mer enn 2 % av studiedeltagerne

DMP sin vurdering

Bivirkninger gir lite utslag på resultatet, DMP beholder derfor Roche sin modellering av kostnader ved bivirkninger uten å ha vurdert dem inngående.

4.2.5 Kostnader forbundet med helsestadier, monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon

Ved PFS påløper kostnader knyttet til legemiddelutgifter, administrasjon, behandlingsrelaterte bivirkninger, samt monitorering og oppfølging av sykdommen (helsepersonell, ressursbruk på sykehus og legen, mm). For pasienter som er i PFS mer enn to år, er kostnadene knyttet til sykdommen satt til 0. Kostnadene ved PFS og PD er vist i tabellen under, mens antagelsene for kostnadsestimatene er vist i Appendiks 5.

Tabell 18: Kostnader knyttet til helsestadier, samt monitorering og oppfølging per modellsyklus (1 uke).

	Kostnad		Kilde/ antagelse
	Pola + R-CHP	R-CHOP	
Progresjonsfri overlevelse			
Engangskostnad ved behandlingsstart	914	990	Frekvensen av radioterapi fra POLARIX: 5,7 % i polatuzumabvedotin + R-CHP og 6,2 % R-CHOP * enhetskostnad, se Tabell 39
Oppfølgingskostnader på behandling	8 226		Frekvenser av ulike helsetjenester og tester hentet fra en annen metodevurdering, multiplisert med enhetskostnader, se Tabell 39 og Tabell 40
Oppfølgingskostnader etter behandling	3 314		Frekvenser av ulike helsetjenester og tester hentet fra en annen metodevurdering, multiplisert med enhetskostnader, se Tabell 39 og Tabell 40
Progrediert sykdom (PD)			
Engangskostnad ved progresjon	9 726	14 241	Ulike frekvenser av radioterapi, EGC, MUGA, MRI, PET-CT og benmargsbiopsi, se Tabell 39 og Tabell 41
Oppfølgingskostnader	8 517		Frekvenser av ulike helsetjenester og tester hentet fra en annen metodevurdering, multiplisert med enhetskostnader, se Tabell 39 og Tabell 42
Livets sluttfase	59 001		DMP sin enhetskostnadsdatabase

DMP sin vurdering

DMP mener at engangskostnaden ved progresjon burde være den samme uavhengig av om pasientene fikk polatuzumabvedotin + R-CHP eller R-CHOP i første behandlingslinje. Å sette enhetskostnaden ved progresjon lik i begge behandlingsarmene gir ikke utslag på resultatet i modellen, så DMP velger å beholde Roche sin antagelse for engangskostnad ved progrediert sykdom. DMP har undersøkt alle kostnadene i tabellen over og de gir ikke store utslag på resultatene i analysen, foruten

oppfølgingskostnader ved progrediert sykdom. En kostnad på 8 500 kroner i uken ut livet etter at pasientene har progrediert er trolig en overestimering. Dessuten inkluderer estimatet kostnader ved palliativ behandling og hospits, som er dekket av kostnaden ved livets sluttfase. Det er rimelig at pasientene vil motta påfølgende behandling og at det vil påløpe kostnader forbundet med behandlingen og eventuelle komplikasjoner. En del pasienter vil imidlertid bli kurert også ved andre behandlingslinje (med CAR-T eller stamcellebehandling) og det vil ikke påløpe kostnader knyttet til oppfølging av sykdom av betydning etter det. Roche sin kilde til forbruk, dvs. frekvens, av helsetjenester er en britisk metodevurdering av piksantron som 3. eller 4. linjebehandling hos pasienter med non-Hodgkin's B-cellelymfom (26). Helsetjenester brukt hos pasienter i senere behandlingslinjer, i britisk setting er ikke nødvendigvis overførbart til pasienter som er aktuelle i denne metodevurderingen. DMP spurte derfor medisinske fageksperter om forbruket av helsetjenester var representativt for norske pasienter som har progrediert på førstelinjebehandling. De synes det var vanskelig å svare på det siden de kun følger pasientene på onkologisk avdeling. DMP har i mangel av validering av fageksperter sett på tidligere metodevurderinger av DLBCL. I to andre metodevurderinger av CAR-T behandling ved tredje og senere behandlingslinje (14, 15) ble det benyttet en kostnad ved progrediert sykdom på omtrent 20 000 per 28-dager syklus, som tilsvarer 5 000 per uke. Merk at disse metodevurderingene også har brukt NICE sin metodevurdering av piksantron som kilde til kostnader. I metodevurderingen av CAR-T-behandlingen Yescarta (13), ble det benyttet en kostnad ved progrediert sykdom på omtrent 8 000 per 28-dager syklus, som tilsvarer 2 000 per uke. I sistnevnte metodevurdering konkluderte DMP med at en kostnad på 2 000 trolig er litt lav. Aktuelt kostnadsestimat for progrediert tilstand i denne saken ligger trolig et sted mellom 5 000 og 2 000 siden det er snakk om tidligere behandlingslinjer, hvor en stor andel (50 %) får behandling med kurativt potensiale. DMP legger derfor til grunn en kostnad mellom disse to, på 3 750 (KPI-justering av 5 000 til 2022-tall for samsvar med de andre kostnadene i modellen blir omtrent 5 500, utregning: (5 500 + 2000)/2 = 3 750)).

DMP beholder Roche sine kostnadsestimater bortsett fra oppfølgingskostnader per uke ved progresjon som er endret fra 8 517 til 3 750.

4.3 Resultater

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

4.3.1 Firmaets grunnanalyse

Resultater fra Roche sin grunnanalyse er presentert i tabellen under. Denne grunnanalysen er basert på ITT-populasjonen, som Roche sendte inn på etterspørsel fra DMP.

Tabell 19: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Polatuzumabvedotin + R-CHP	R-CHOP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 890 478	2 854 659	35 818
Totale QALYs	8,94	8,50	0,44
Totale leveår	12,00	11,68	0,32
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			81 912
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			110 552

4.3.2 DMP sin hovedanalyse

Basert på DMP sine vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Roche sin analyse bortsett fra følgende:

- Endret på legemiddelpriser og pakningsstørrelse i tråd med de som ventes å tas i bruk.
- Endret på påfølgende behandling:
  - *Fra ulikt antall behandlingsregimer til 2,26 i begge armer*
  - *Setter allogen stamcelleterapi til 0 % i R-CHOP-armen slik at andelene ved R-CHOP-armen summerer til 100 %.*
  - *Fra 4 % til 0 % for påfølgende behandling med polatuzumabvedotin + BR etter polatuzumabvedotin + R-CHP og øker R-IME fra 30 % til 34 %.*
- Endre på kostnaden ved progrediert tilstand fra 8 517 til 3 750 per uke.
- En utvidelse av Kaplan-Meierkurvene for PFS med den eksterne studien GOYA er fjernet i modelleringen av PFS.
- Endret fra direkte Kaplan-Meierkurver med parametrisk hale til fullparametrisk MCM modellering av OS.
- Endret på kilde til nyttevekter fra HMRN til POLARIX.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Roche sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert.

Tabell 20. Endrede forutsetninger i DMP sin hovedanalyse og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Roche sin grunnanalyse	DMP sin hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
Roche sin grunnanalyse				81 912
Endre på legemiddelpriser			4.2.1	100 644 (+18 732)
Påfølgende behandling	Ulike antall behandlingsregimer mellom armene	Samme antall behandlingsregimer (2,26)	4.2.3	243 393 (+142 748)
Kostnad per uke ved progrediert tilstand	8 517	3 750	4.2.5	644 122 (+400 729)
Modellering PFS	Utvidelse med eksterne KM-data fra GOYA studien	Fjerne utvidelsen med GOYA	3.4.1	1 092 643 (+448 521)
Modellering OS	KM-data fra POLARIX frem til måned 42	Uten KM-modellering, dvs. fullparametrisering MCM	3.4.1	1 147 265 (+54 622)
Kilde til nyttevekter	HMRN	POLARIX	3.4.3	2 194 133 (+1 046 868)

Resultater fra DMP sin hovedanalyse er presentert i tabellen under.

Tabell 21: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMP sin hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Polatuzumabvedotin + R-CHP	R-CHOP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 683 382	2 279 270	404 112
Totale QALYs	9,63	9,44	0,18
Totale leveår	12,17	11,96	0,21
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 194 133
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 929 125

4.3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMP sin hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Kostnad ved PD: DMP tror at kostnaden per uke ved progrediert sykdom ligger et sted mellom 2 000 og 5 500 NOK. For endringer til de respektive verdiene blir IKER 2 552 970 (+358 837) og 1 835 295 (-358 837).
- Nytten ved PD: Ved å variere nytten ved progrediert sykdom i konfidensintervallet på 0,73 til 0,80 blir IKER henholdsvis 1 902 546 (-291 586) og 2 498 508 (+304 376).

Scenarioanalyser

DMP har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til DMP sin hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 23 og forklart nærmere under tabellen.

Tabell 22: Scenarioanalyser på DMP sin hovedanalyse

	Parameter/ forutsetning	DMP sin hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalyse (± endring) (NOK)
IKER i DMP sin hovedanalyse				*2 194 133*
1	Alder	Aldersfordelingen fra POLARIX	Gjennomsnittsalder på 63 år	1 919 910 (-274 223)
2	Alder	Aldersfordelingen fra POLARIX	Gjennomsnittsalder på 68 år	2 598 437 (+404 304)
3	Ekstrapolering av OS og PFS	Uavhengig MCM generalisert gammamodell ble tilpasset PFS og OS KM-data fra POLARIX (opptil 42 måneder). For PFS, ble KM-kurve for PFS brukt direkte i CUA-modellen opp til 42 måneder etterfulgt av en parametrisk hale (dvs. KM+ parametrisk hale-tilnærming). For OS, ble full parametrisering brukt	Standard parametrisering med generalisert gamma for PFS og OS fremfor MCM	2 541 288 (+347 156)
4			Som hovedanalysen, men med MCM lognormal tilpasset PFS i begge armer	2 831 176 (+637 044)
5			Som hovedanalysen, men med MCM gamma tilpasset PFS i begge armer	2 339 692 (+145 559)
6			Som hovedanalysen, men med MCM log-normal tilpasset OS	1 255 565 (-938 568)
7			Som hovedanalysen, men med MCM log-normal tilpasset PFS og OS	1 668 369 (-525 764)
8			Omtrent lik OS i begge armer	5 403 405 (+3 209 272)
9	Populasjon	Totalpopulasjonen fra studien	Subgruppe med IPI 3-5	558 343* (-1 635 789)** 403 274 (-1 790 859)
10	Kilde til nyttevekter	POLARIX	GOYA	1 934 499 (-259 633)
11	Påfølgende behandling	Basert på hva pasientene er ventet å motta i klinisk praksis (ekstern validitet)	Basert på hva pasientene mottok i studien (intern validitet	2 589 078 (+394 946)

**Kostnader ved påfølgende behandling er i tråd med DMP sin hovedanalyse, dvs. pasientene som progredierer mottar i snitt 2,6 påfølgende behandlinger.*

***Antall påfølgende behandlinger er i tråd med data fra subgruppen fra POLARIX, dvs. pasientene som progredierer mottar i snitt 2,62 påfølgende behandlinger.*

1. Alder har en innvirkning på modelleringen av OS og PFS siden kurerte pasienter får overlevelse i tråd med den generelle befolkningen etter to år i modellen. Dette scenariet viser innvirkningen på IKER av å fjerne aldersfordelingen. Selv om aldersfordeling gir en lengre hale, gir en modellering uten aldersfordeling mer overlevelse i starten av tidshorisonten som gjør at både totale og inkrementelle leveår øker og at IKER går ned.

2. DMP har valgt å vektlegge alderen som ligger til grunn i POLARIX i sin hovedanalyse siden en fagekspert har gitt innspill om at fordelingen trolig gjenspeiler alderen til pasientene i klinisk praksis. Dette scenariet viser en vektet gjennomsnittsalder basert på innspill fra to fageksperter.

3. Kur modellering er klinisk plausibelt, men KM-dataene er for umodne for å tilpasse MCM pålitelig. DMP har testet tilpasningen av standard generalisert gamma for å vurdere forskjellen fra MCM generalisert gamma på langtidsekstrapolering. Standard generalisert gamma hadde den beste matematiske tilpasningen til begge armene for PFS (dvs. laveste AIC), og til R-CHOP-armen for OS (se Appendiks 2). Tilpasning av standard parametriske funksjoner øker LY- og QALY-gevinstene i begge armer, men reduserer de inkrementelle forskjellene (kostnadsbesparelser ved progrediert sykdom og påfølgende behandling er redusert) som gjør at IKER går opp.

4. I polatuzumabvedotin-armen hadde MCM lognormal, gamma og generalisert gamma en lignende matematisk tilpasning til KM-data når det gjelder AIC-skår. For R-CHOP, hadde MCM lognormal, generalisert gamma og gamma de laveste AIC/BIC-skårene. Dette scenariet viser lognormal MCM i begge armer og er et plausibelt alternativ for ekstrapolering av PFS. Endringen gir minimale utslag på nytten, men øker de inkrementelle kostnadene med overkant av 100 000 som gjør at IKER øker.

5. Som nevnt over, er også MCM gamma et plausibelt alternativ for ekstrapolering av PFS. Dette scenariet øker ikke IKER like mye, da det gir en liten forbedret QALY-gevinst og øker inkrementelle kostnader med omtrent 30 000.

6. DMP valgte kur-miksturmodelling (MCM) med generalisert gamma i sin hovedanalyse siden denne distribusjonen hadde den beste matematisk tilpasning og minimerte OS gevinstene. MCM med log-normal hadde den nest beste matematiske tilpasningen til OS KM-data og gir en mer optimistisk OS-gevinst over tid. Dette scenariet dobler de inkrementelle gevinstene som fører til at IKER går betraktelig ned. Merk at dette scenariet er et overoptimistisk alternativ som gir bedre OS-gevinster over tid hos pasienter behandlet med polatuzumabvedotin + R-CHP sammenlignet med R-CHOP.

7. Dette scenariet viser endring til MCM lognormal i begge behandlingsarmer for både PFS og OS samtidig, de respektive endringene for PFS alene er vist i scenario 4 og for OS alene er vist i scenario 6. De inkrementelle gevinstene er fortsatt doblet, men IKER reduseres ikke like mye som endringen ved OS alene, siden de inkrementelle kostnadene øker ved å endre på PFS.

8. I POLARIX er det ikke vist forskjeller i OS, følgelig er det er usikkert om gevinstene vist i PFS er overførbare til OS gevinster over tid. Dette scenariet er ment å illustrere hva som vil skje hvis det antas omtrent lik OS. For modellering av OS er MCM lognormal valgt for polatuzumabvedotin + RCHP og MCM generalisert gamma for R-CHOP, som resulterer i en LY gevinst på 0,05.

9. Populasjon: Roche valgte IPI 3-5-populasjonen som grunnanalyse siden de hevder at denne subgruppen er mest relevant å behandle i klinisk praksis. DMP valgte totalpopulasjonen i sin hovedanalyse i tråd med bestilling og godkjent indikasjon. Vi har likevel valgt å presentere et

scenario med IPI 3-5 populasjonen fordi den kan være relevant i klinisk praksis. Effektestimatet for subgruppen er imidlertid svært usikkert, som diskutert i kapittel 3.4.1. Parametriseringen av PFS og OS er endret (se Appendiks 3 for diagnostiske plott, visualisering av Roche og DMP sine parametriske kurver samt DMP sin vurdering). Dette scenariet gir inkrementelle QALYs på henholdsvis 0,36 som følgelig gir en lavere IKER, som forventet gitt en noe bedre effekt. Inkrementelle kostnader er på 200 000 og 145 000 ved antall påfølgende behandlinger på henholdsvis 2,26 og 2,62 i begge behandlingsarmer.

10. En alternativ plausibel kilde for nyttevekter er GOYA-studien. Dette scenariet illustrer at pasientene som progredierer har en dårligere nytte enn nytten ved progrediert sykdom samlet i POLARIX. Nytten ved progrediert sykdom er vanskelig å validere siden det er en kompleks helsetilstand med heterogene pasienter. IKER reduseres omtrent med 270 000 ved å legge nyttevektene fra GOYA til grunn.

11. Ved å vektlegge andelene påfølgende behandlinger pasientene fikk i studien øker IKER med omtrent 340 000. Merk at vi i dette scenariet kun har tatt hensyn til kostnader og ikke endret på antagelser for effekt.

4.3.4 DMP sin konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for polatuzumabvedotin + R-CHP sammenlignet med R-CHOP:

- I underkant av 2,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) basert på maksimal AUP uten mva.
- I underkant av 2 millioner NOK per vunnet leveår basert på maksimal AUP uten mva.

5 Budsjettkonsekvenser

5.1 Introduksjon

Budsjettkonsekvensene deles vanligvis i tre:

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

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning sammenlignet med legemiddelutgiftene.

5.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle pasienter for behandling med Polivy

I 2022 ble det registrert 1148 nye tilfeller av non-Hodgkins lymfom. Litteratur tilsier at DLBCL utgjør 1/3 av disse, dvs. ca. 380 pasienter. Medisinske fageksperter anslår at omtrent av disse 150 er aktuelle for intensiv førstelinjebehandling med polatuzumabvedotin + R-CHP siden 60 % ekskluderes på grunn av lavrisiko sykdom eller høy alder, komorbiditeter og/ eller redusert funksjonsnivå. Det antas ingen årlig økning i insidens per år siden insidensen av DLBCL har vært stabil de siste årene (3). Tabellen under viser antall nye pasienter per år det er aktuelt å behandle med polatuzumabvedotin + R-CHP og R-CHOP de fem første årene.

Tabell 23: Antall nye pasienter per år de første fem årene

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Polivy, dersom metoden blir innført	150	150	150	150	150
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med R-CHOP dersom Polivy blir innført	0	0	0	0	0
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med R-CHOP dersom Polivy IKKE blir innført	150	150	150	150	150

5.1.2 Estimat av legemiddelutgift per pasient

Legemiddelutgiftene er hentet fra den helseøkonomiske modellen, med mva. uten diskontering. Utgiftene for behandlingen er begrenset til et år siden de har en behandlingsvarighet på 6 sykluser a 21 dager for alle legemidlene utenom rituksimab som gis i 8 sykluser. Kostnadene inkluderer ikke administrasjonskostnader eller påfølgende behandling. Det betyr at budsjettberegningene ikke tar hensyn til eventuelle besparelser knyttet til senere behandling. Legemiddelutgifter per pasient er presentert i tabellen under.

Tabell 24: Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient for polatuzumabvedotin + R-CHP og R-CHOP for år en. Maks. AUP. inkl. mva. Behandlingene er begrenset til 6 (8 for rituksimab) behandlingssykluser a 21 dager.

Polatuzumabvedotin + R-CHP		R-CHOP	
	1 071 986		**216 279**
Polatuzumabvedotin	854 581	Rituksimab	198 176
Rituksimab	203 523	Syklofosfamid	2 072
Syklofosfamid	2 106	Doksorubicin	11 458
Doksorubicin	11 648	Vinkristin	4 448
Prednison	128	Prednison	126

5.2 Budsjettkonsekvenser

Her presenteres budsjettvirkninger basert på maksimal AUP inkludert mva. for 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.

5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på estimat av pasienter presentert i 5.1.2 og estimat av legemiddelutgifter presentert i 5.2.1. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden basert er presentert i tabellen under

Tabell 25. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett dersom Polivy blir innført til behandling av DLBCL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Polivy blir besluttet innført	160 797 913	160 797 913	160 797 913	160 797 913	160 797 913
Polivy blir ikke innført	32 441 868	32 441 868	32 441 868	32 441 868	32 441 868
Budsjettvirkning av anbefalingen	**128 356 045**	**128 356 045**	**128 356 045**	**128 356 045**	**128 356 045**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret er estimert til:

I underkant av 130 millioner per år.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. Beregningene inkluderer kun legemiddelkostnader for Polivy + R-CHP og R-CHOP i første behandlingslinje og tar ikke hensyn til eventuelle besparelser knyttet til senere behandling. Størrelsen på andelen pasienter som blir kurert (OS gevinst) av de to behandlingene vil påvirke kostnader for etterfølgende behandling. En større OS gevinst enn det som er lagt til grunn i DMP sin hovedanalyse vil kunne redusere de totale budsjettkonsekvensene for hele spesialisthelsetjenesten ved behandling av DLBCL pasienter. Motsatt vil kostnadene øke om OS vil være mindre enn antatt.

Direktoratet for medisinske produkter, 20-03-2024

Anette Grøvan
Enhetsleder

Ane Funderud
Solveig Bryn
Ania Urbaniak
Saksutredere

Referanser

1. Kreftregisteret. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. 2022 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer 2019, sist faglig oppdatert: 06. mars 2023 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram.
3. Kreftregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2023 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2023-06/%C3%85rsrapport%202022%20Nasjonalt%20kvalitetsregister%20for%20lymfoide%20maligniteter.pdf.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Polivy [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_no.pdf.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Polivy - Procedure No. EMEA/H/C/004870/II/0012 24 March 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/polivy-h-c-004870-ii-0012-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf.
6. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol. 2014;32(10):1066-73.
7. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. Lancet. 2002;359(9318):1686-9.
8. Gebski V, Gares V, Gibbs E, Byth K. Data maturity and follow-up in time-to-event analyses. Int J Epidemiol. 2018;47(3):850-9.
9. Felizzi F, Paracha N, Pohlmann J, Ray J. Mixture Cure Models in Oncology: A Tutorial and Practical Guidance. Pharmacoecon Open. 2021;5(2):143-55.
10. National Libary of Medicine. A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX) Sist oppdatert: 2023-08-29 [Available from: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03274492.
11. National Libary of Medicine. A Study of Obinutuzumab in Combination With CHOP Chemotherapy Versus Rituximab With CHOP in Participants With CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GOYA) Sist oppdatert: 2019-04-12 [Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01287741.
12. Sehn LH, Martelli M, Trneny M, Liu W, Bolen CR, Knapp A, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. J Hematol Oncol. 2020;13(1):71.
13. Statens legemiddelverk. Single technology assessment: 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 30.06.2023 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2022_020_axicabtagene%20ciloleucel_Yescarta_Beh.%20av%20voksne%20med%20DLBCL%20og%20HGBL_subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurdering%20kun%20offentlig%20versjon.pdf.
14. Statens legemiddelverk. Single Technology Assessment - Tisagencleucel (Kymriah) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) 2019 [Available

from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017_116_Tisagenlecleucel_Kymriah_DLBCL%20-%20hurtig%20metodevurdering%20offentlig%20versjon.pdf.
15. Statens legemiddelverk. Single Technology Assessment - Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) 2019 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Axicabtagene%20ciloleucel%20(Yescarta)_ID2017_105%20-hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon%20-%20%20oppdatert.pdf.
16. Grant TS, Burns D, Kiff C, Lee D. A Case Study Examining the Usefulness of Cure Modelling for the Prediction of Survival Based on Data Maturity. Pharmacoeconomics. 2020;38(4):385-95.
17. Kearns B, Stevenson MD, Triantafyllopoulos K, Manca A. The Extrapolation Performance of Survival Models for Data With a Cure Fraction: A Simulation Study. Value Health. 2021;24(11):1634-42.
18. Othus M, Bansal A, Erba H, Ramsey S. Bias in Mean Survival From Fitting Cure Models With Limited Follow-Up. Value Health. 2020;23(8):1034-9.
19. Statens legemiddelverk. Single Technology assessment: ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma
(PMBCL) 09.11.2020 [Available from: https://www.nyemetoder.no/492ff6/siteassets/documents/rapporter/id2019_143_axicabtagene-ciloleucel-yescarta.-hta.pdf.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal: Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma [ID3901] - Committee Papers 2022 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta874/documents/committee-papers.
21. 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 Qual Life Outcomes. 2018;16(1):204.
22. Wang H-I, Manca A, Crouch S, Bagguley T, Yu G, Aas E, et al. PCN351 - HEALTH-STATE UTILITY VALUES IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. Value in Health. 2018;21:S74.
23. Statens legemiddelverk. Single technology assessment - 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 30.06.2023 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2022_020_axicabtagene%20ciloleucel_Yescarta_Beh.%20av%20voksne%20med%20DLBCL%20og%20HGBL_subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurdering%20kun%20offentlig%20versjon.pdf.
24. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 18.10.2021 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf.
25. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2020_064 Pertuzumab/trastuzumab (Phesgo) – Kombinasjonsbehandling i faste doser til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft 2021 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a77dc/siteassets/documents/rapporter/id2020_064_pertuzumab-trastuzumab_phesgo_-komb-faste-doser-ved-tidl-og-met-brystkreft---hurtig-metodevurdering---kun-off.pdf.
26. BMJ Technology Assessment Group. Pixantrone monotherapy for the treatment of relapsed or refractory aggressive nonHodgkin's lymphoma 2013 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixantrone-monotherapy-evidence-review-group-report2.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med R-CHOP. DMP sine beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen 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_1 = 63 år og A_2 = 68 år. Kilde for alder 1 er aldersfordelingen fra POLARIX, som en kliniker synes var representativ for alderen hos aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Kilde for alder 2 er et gjennomsnitt av hva begge klinikerne synes kunne speile alderen hos norske pasienter mellom, median alder fra POLARIX på 65 år og median alder ved diagnose av DLBCL på 71 år.

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[2]. 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)[3]. Tabell A 2 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5) $APT = QALYs_A - P_A$

DMP sine beregninger er vist i tabellen under.

[2] SSB. Dødelighetstabeller, 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.

[3] 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.

A 1: DMP sine beregninger av absolutt prognosetap (APT)

Alder	A	ITT		IPI 3-5	
		63 år	68 år	63 år	68 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	17,4	14,0	17,4	14,0
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	14,8	12,1	13,5	11,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**2,6**	**1,9**	**3,9**	**2,9**

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[4] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[5] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al [6]. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[7], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[8].

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* (21), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[9(] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[10] av rådata fra Stavem et al[11]. 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[12]. 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).

---

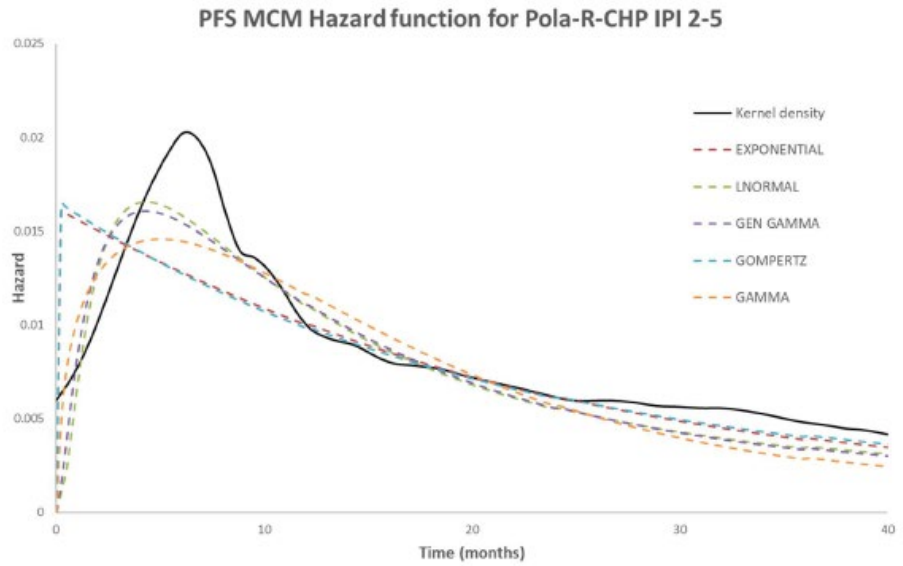
[4] SSB. Dødelighetstabeller. Tilgjengelig fra: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode
[5] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[6] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[7] Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.
Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.
[8] Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.
[9] 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.
[10] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[11] Stavem- personlig kommunikasjon
[12] 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

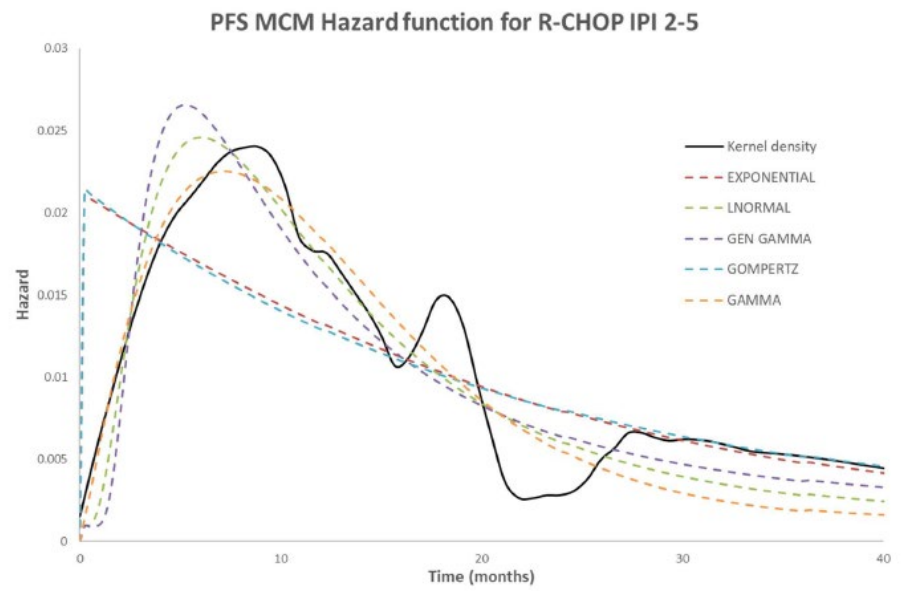
Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	**36**	38,5	0.870	**72**	11,4	0.808
1	69,9	0.926	**37**	37,6	0.870	**73**	10,8	0.808
2	69,0	0.926	**38**	36,8	0.870	**74**	10,1	0.808
3	68,1	0.926	**39**	35,9	0.870	**75**	9,5	0.808
4	67,2	0.926	**40**	35,1	0.870	**76**	9,0	0.808
5	66,2	0.926	**41**	34,3	0.846	**77**	8,4	0.808
6	65,3	0.926	**42**	33,4	0.846	**78**	7,8	0.808
7	64,4	0.926	**43**	32,6	0.846	**79**	7,3	0.808
8	63,5	0.926	**44**	31,8	0.846	**80**	6,7	0.808
9	62,5	0.926	**45**	31,0	0.846	**81**	6,2	0.730
10	61,6	0.926	**46**	30,2	0.846	**82**	5,8	0.730
11	60,7	0.926	**47**	29,4	0.846	**83**	5,4	0.730
12	59,8	0.926	**48**	28,6	0.846	**84**	5,0	0.730
13	58,9	0.926	**49**	27,8	0.846	**85**	4,6	0.730
14	57,9	0.926	**50**	27,0	0.846	**86**	4,2	0.730
15	57,0	0.926	**51**	26,2	0.811	**87**	3,9	0.730
16	56,1	0.926	**52**	25,4	0.811	**88**	3,6	0.730
17	55,2	0.926	**53**	24,7	0.811	**89**	3,3	0.730
18	54,3	0.926	**54**	23,9	0.811	**90**	3,0	0.730
19	53,4	0.906	**55**	23,2	0.811	**91**	2,8	0.730
20	52,5	0.906	**56**	22,5	0.811	**92**	2,5	0.730
21	51,6	0.906	**57**	21,7	0.811	**93**	2,3	0.730
22	50,7	0.906	**58**	21,0	0.811	**94**	2,1	0.730
23	49,8	0.906	**59**	20,3	0.811	**95**	2,0	0.730
24	48,9	0.906	**60**	19,5	0.811	**96**	1,8	0.730
25	48,0	0.906	**61**	18,8	0.811	**97**	1,7	0.730
26	47,2	0.906	**62**	18,1	0.811	**98**	1,6	0.730
27	46,3	0.906	**63**	17,4	0.811	**99**	1,5	0.730
28	45,4	0.906	**64**	16,7	0.811	**100**	1,3	0.730
29	44,5	0.906	**65**	16,0	0.811	**101**	1,3	0.730
30	43,6	0.906	**66**	15,3	0.811	**102**	1,1	0.730
31	42,7	0.870	**67**	14,6	0.811	**103**	1,1	0.730
32	41,9	0.870	**68**	14,0	0.811	**104**	1,0	0.730
33	41,0	0.870	**69**	13,3	0.811	**105**	0,7	0.730
34	40,2	0.870	**70**	12,6	0.811	**106**	0,4	0.730
35	39,3	0.870	**71**	12,0	0.808			

Appendiks 2: Statistiske plott og verdier for statistisk tilpasning, ITT-populasjonen

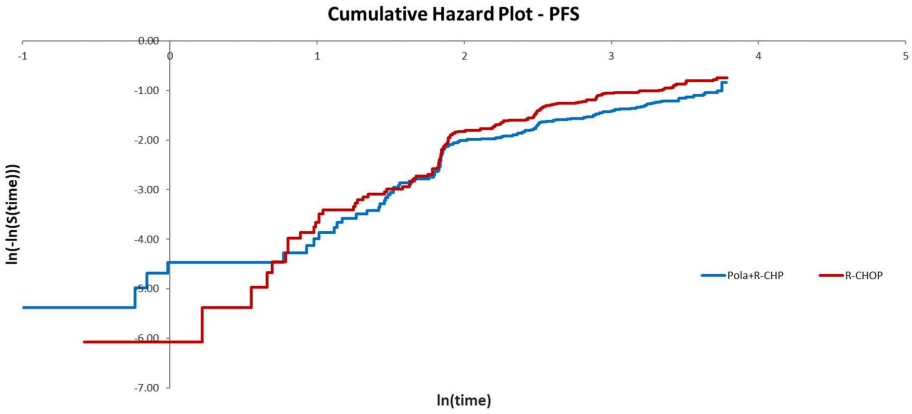
Progression-free survival (ITT, DCO June 2022) – parametrization with MCMs



Figur 17 Smoothed hazard plot for Polatuzumab vedotin + R-CHP plotted against all available distributions using cure mixture modelling (PFS, ITT)



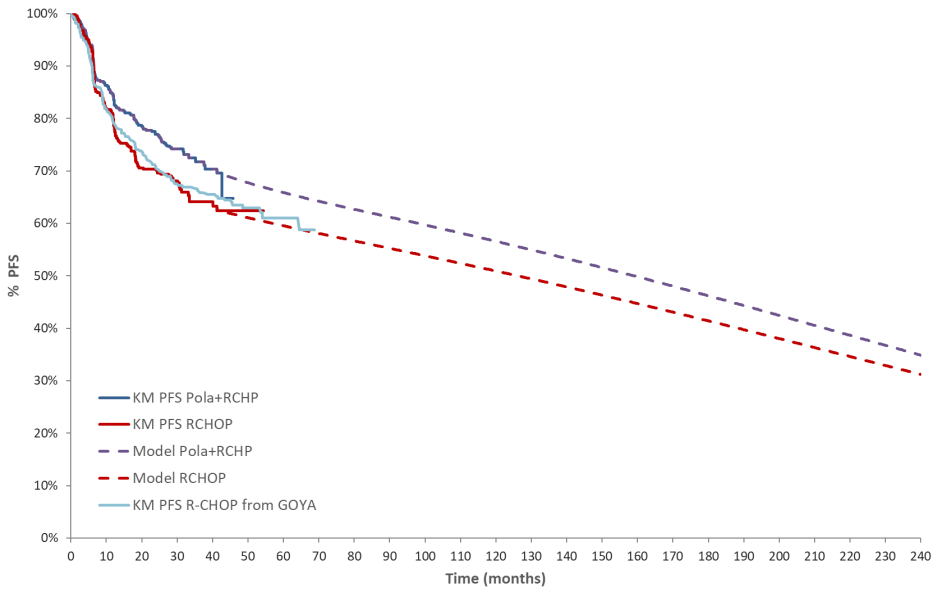
Figur 18 Smoothed hazard plot for R-CHOP plotted against all available distributions using cure mixture modelling (PFS, ITT).



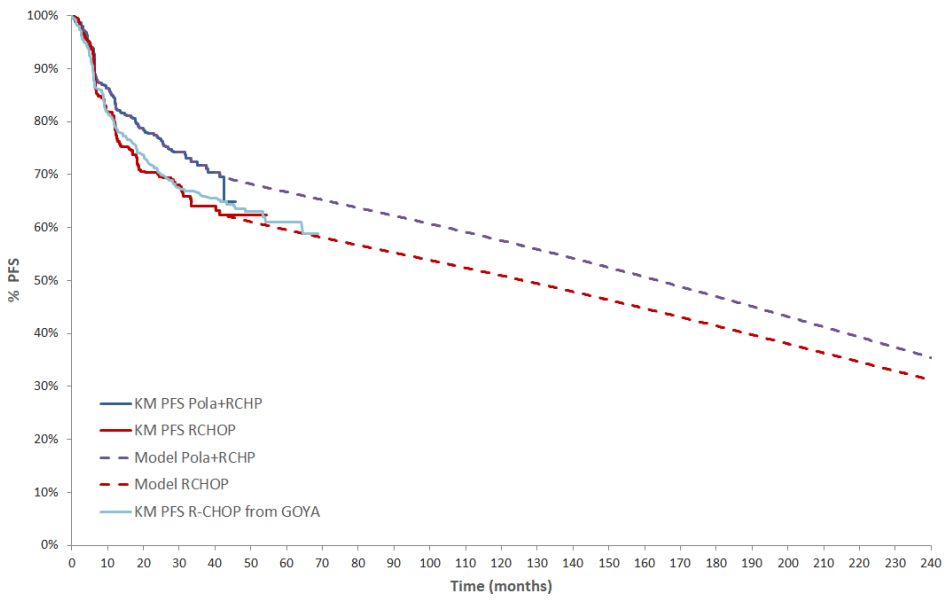
Figur 19 Visual check of PH assumption - log-cumulative hazard for PFS (INV) IPI 2-5

Tabell 26 AIC/BIC scores for PFS in the ITT population using MCM

	Pola + R-CHP		R-CHOP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	7653,95	7666,96	8582,55	8595,53
Weibull	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
Log-logistic	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
Log-normal	**7584,08 (2)**	**7603,6 (1)**	**8254,69 (2)**	**8274,16 (2)**
Gen Gamma	**7583,9 (1)**	**7609,94 (2)**	**8231,19 (1)**	**8257,14 (1)**
Gompertz	7657,93	7677,45	8596,23	8615,69
Gamma	7609,24	7628,77	8336,31	8355,78

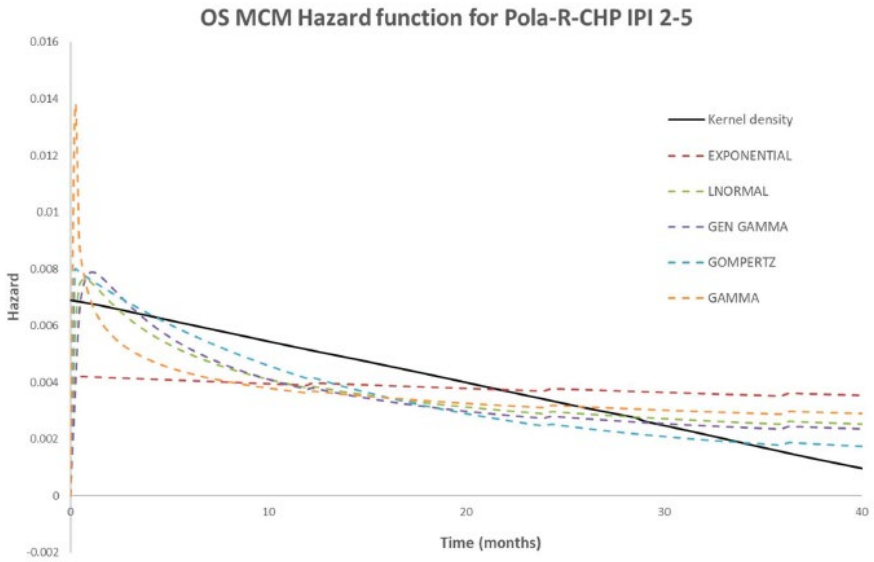


Figur 20 NoMA's scenario: Parametrisation of PFS with MCM log-normal. KM+tail approach (from 42 months). PS-matched R-CHOP arm from GOYA added for external validation

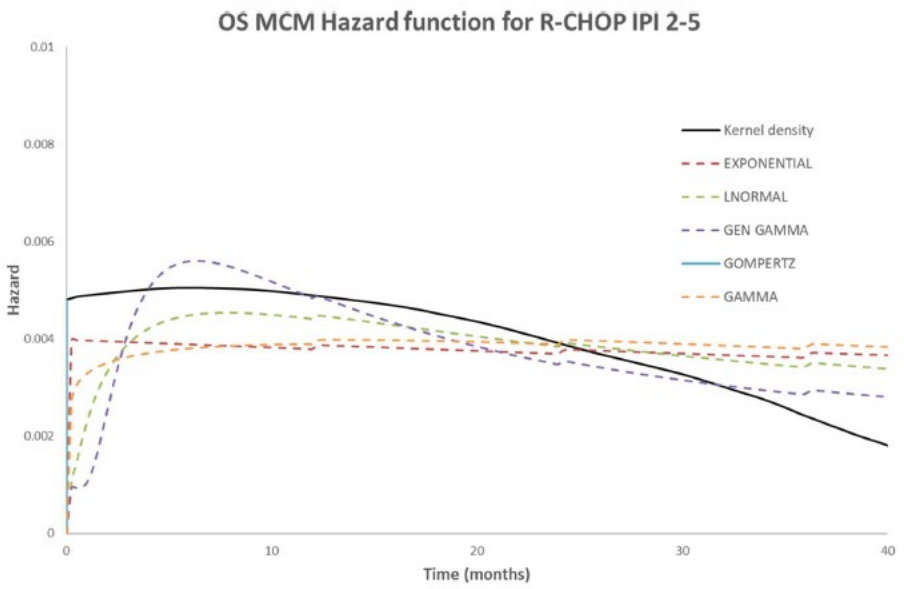


Figur 21 NoMA's scenario: Parametrisation of PFS with MCM gamma. KM+tail approach (from 42 months). PS-matched R-CHOP arm from GOYA added for external validation

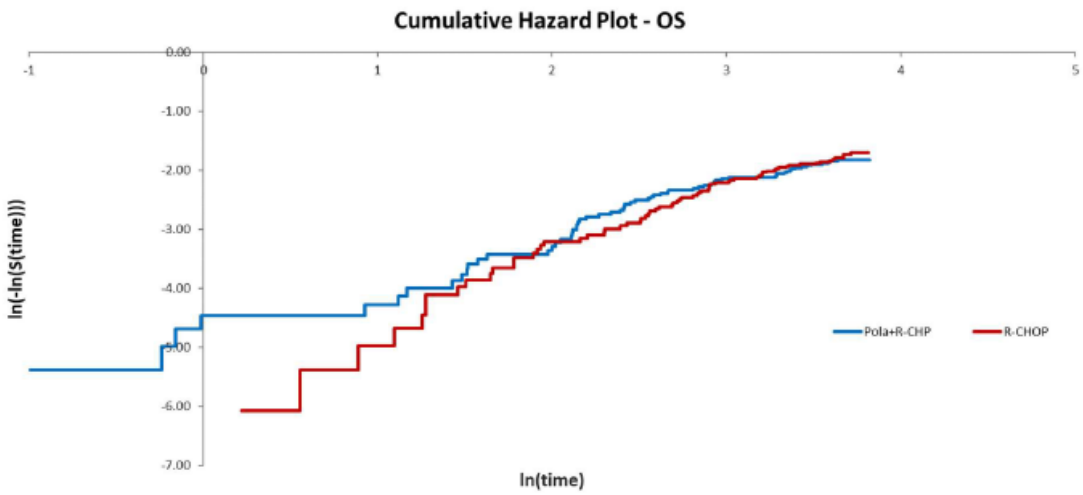
Overall survival (ITT, DCO June 2022)- parametrization with MCMs



Figur 22 Smoothed hazard plot for polatuzumab vedotin +R-CHP plotted against all available distributions using cure mixture modelling (OS, ITT)



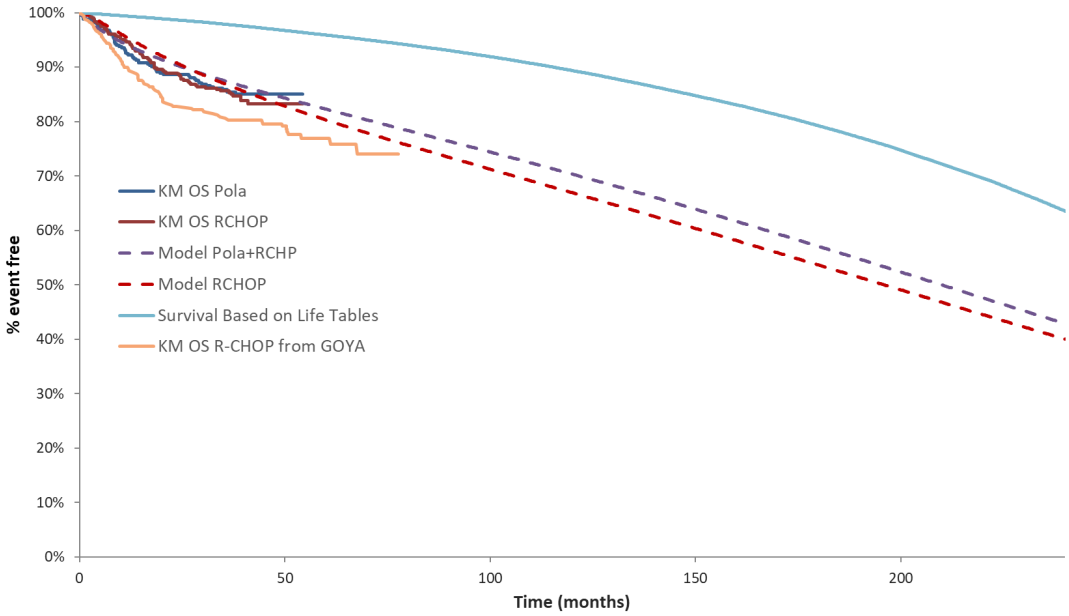
Figur 23 Smoothed hazard plot for R-CHOP plotted against all available distributions using cure mixture modelling (OS, ITT)



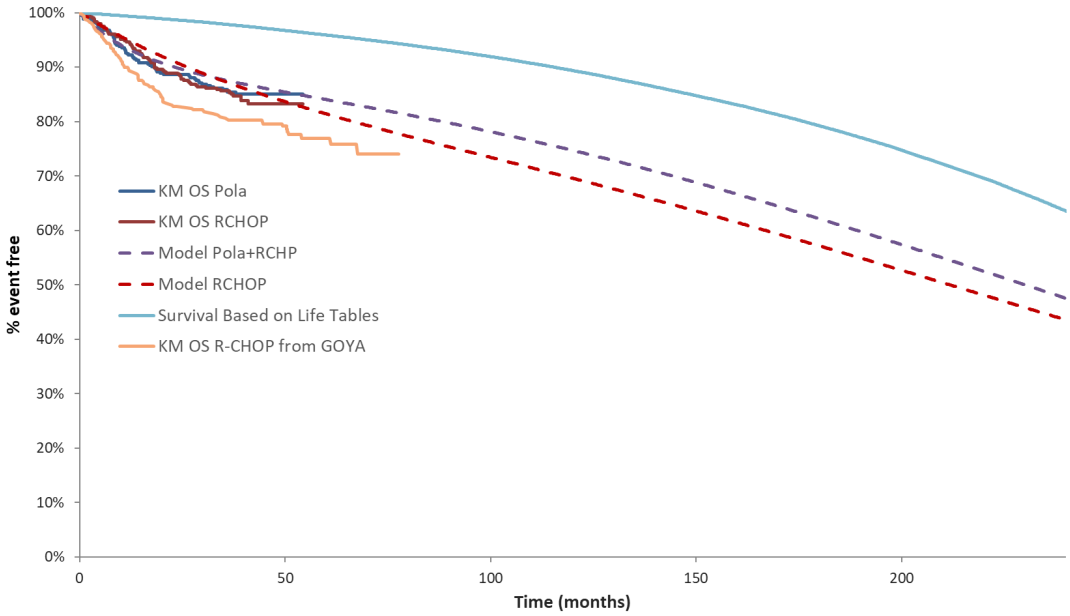
Figur 24 Figur 39: Visual check of PH assumption - log-cumulative hazard for OS IPI 2-5

Tabell 27 AIC/BIC scores for OS in the ITT population using MCM

	Pola + R-CHP		R-CHOP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	422,45	430,5	**437,09 (3)**	**445,1 (1)**
Weibull	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
Log-logistic	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
Log-normal	**417,16 (2)**	**429,23 (2)**	**435,16 (1)**	**447,17 (2)**
Gen Gamma	**418,75 (3)**	**434,84 (5)**	**435,29 (2)**	**451,31 (5)**
Gompertz	**413,63 (1)**	**425,71 (1)**	**438,33 (4)**	**450,34 (3)**
Gamma	420,5	432,57	**438,52 (5)**	**450,54 (4)**



Figur 25 Full parametrisation of OS with MCM log-normal.



Figur 26 Full parametrisation of OS with MCM Gompertz

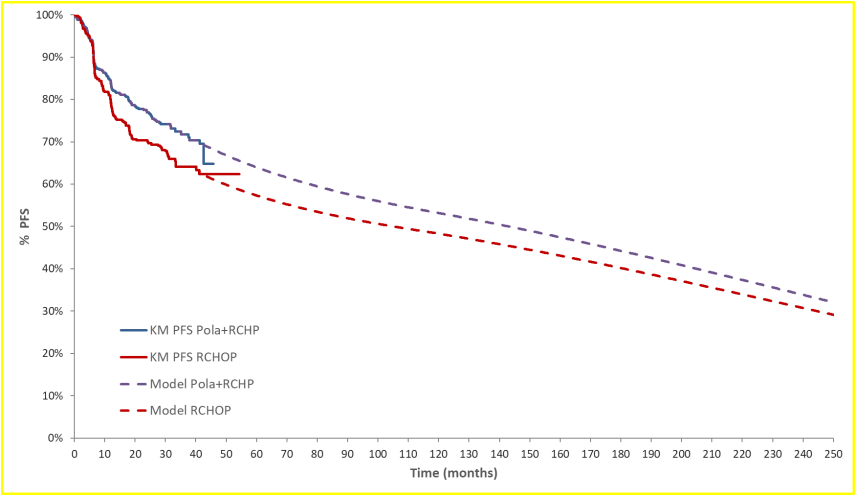
Progression-free survival (ITT, DCO June 2022) – parametrization with standard parametric functions

Tabell 28 AIC scores and ranking for PFS, ITT, with standard parametric functions

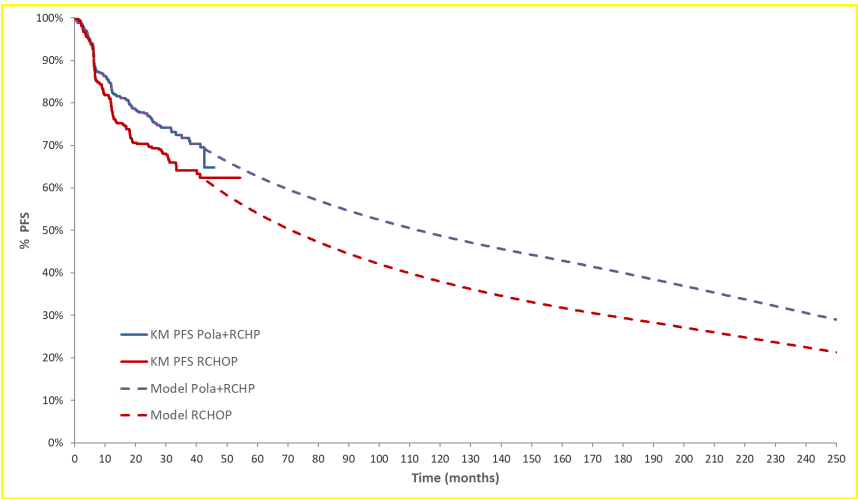
	Pola-R-CHP		R-CHOP	
Exponential	740,0	7	820,5	7
Weibull	737,6	5	818,8	5
Log-logistic	734,1	4	810,2	4
Log-normal	727,4	2	796,9	2
Gen Gamma	727,3	1	781,7	1
Gompertz	729,0	3	799,9	3
Gamma	738,6	6	820,4	6

Tabell 29 Comparison of PFS between MCM and standard parametric functions

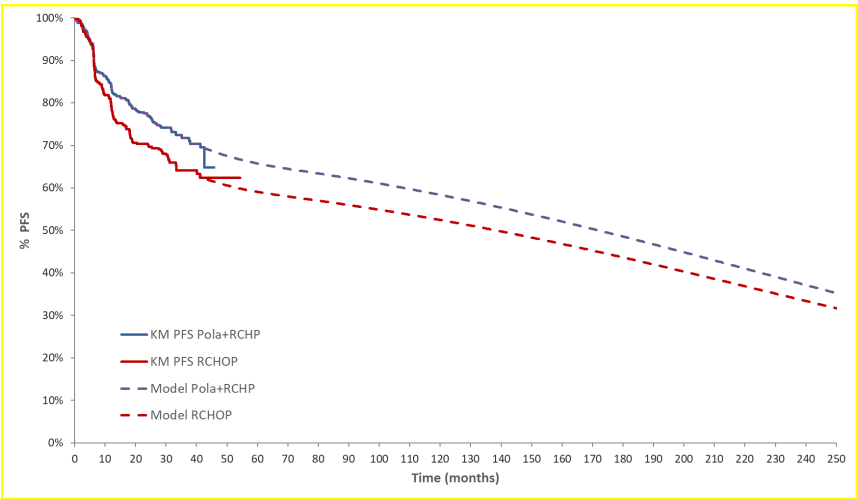
	MCM gen.gamma		Standard gen.gamma		Standard log normal		Standard Gompertz	
Months	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**
0,0	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
12,0	84,4%	79,8%	84,4%	79,8%	84,4%	79,8%	84,4%	79,8%
24,0	77,0%	70,4%	77,0%	70,4%	77,0%	70,4%	77,0%	70,4%
60,0	66,0%	59,6%	64,0%	57,4%	62,8%	54,1%	65,8%	59,1%
80,0	62,9%	56,7%	59,5%	53,5%	57,0%	47,3%	63,4%	57,0%
120,0	56,8%	50,9%	53,2%	48,3%	48,8%	38,0%	58,4%	52,5%



Figur 27 Extrapolation of PFS with KM + standard gen.gamma, ITT



Figur 28 Extrapolation of PFS with KM + standard log-normal, ITT



Figur 29 Extrapolation of PFS with KM + standard Gompertz, ITT

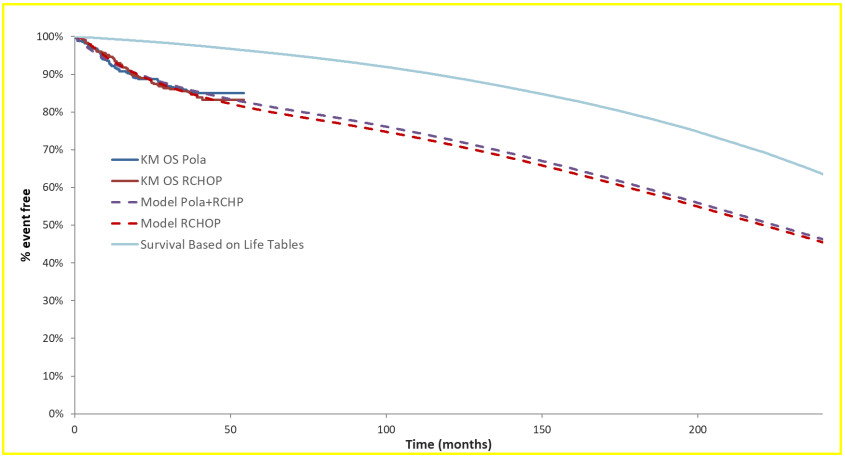
Overall survival (ITT, DCO June 2022) – parametrization with standard parametric functions

Tabell 30 AIC scores and ranking for OS, ITT, with standard parametric functions

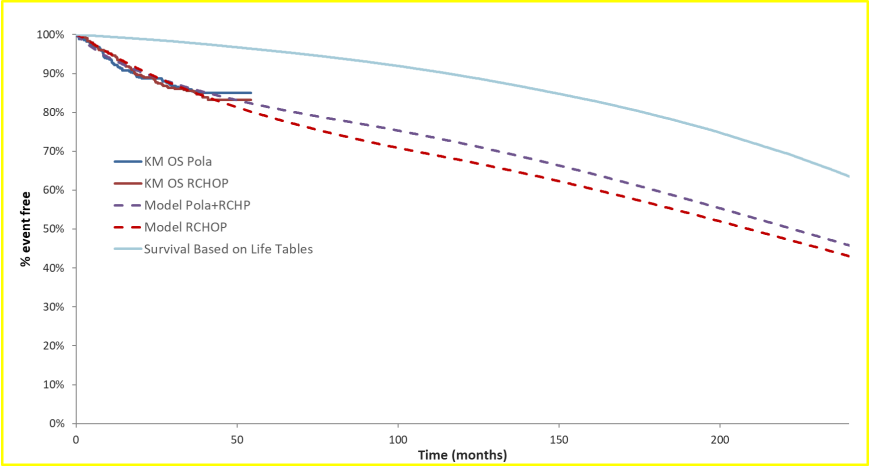
	Pola-RCHP		R-CHOP	
Exponential	517,2	6	533,2	4
Weibull	513,0	5	534,8	6
Log-logistic	512,1	4	533,8	5
Log-normal	509,6	2	529,5	2
Gen Gamma	511,1	3	528,0	1
Gompertz	507,0	1	531,6	3
Gamma	N/A	#VALUE!	N/A	#VALUE!

Tabell 31 Comparison of OS between MCM and standard parametric functions

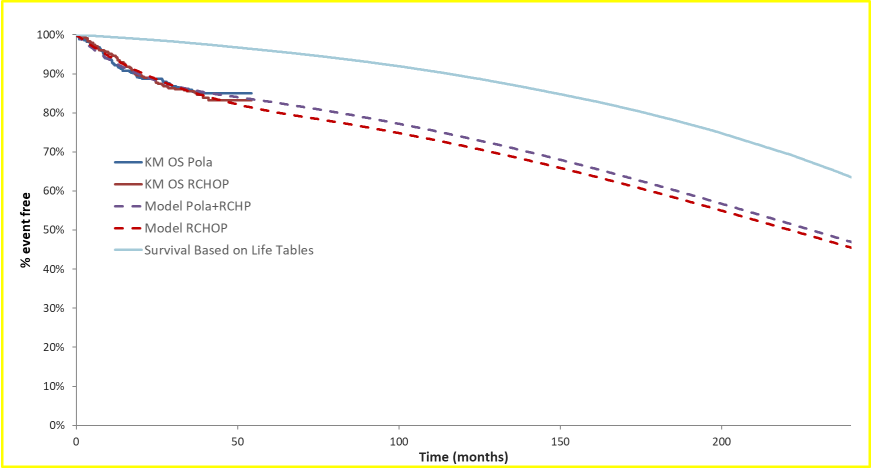
	MCM gen.gamma		Standard gen.gamma		Standard log normal		Standard Gompertz	
Months	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**
0.0	100.0%	100.0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
12.0	93.8%	94.8%	93,1%	93,7%	93,4%	94,4%	92,8%	93,7%
24.0	90.3%	90.2%	89,0%	88,6%	89,2%	89,5%	88,5%	88,9%
60.0	82.9%	81.6%	81,8%	80,5%	81,4%	78,9%	82,9%	80,5%
80.0	79.1%	77.6%	79,1%	77,7%	78,3%	74,5%	80,2%	77,7%
120.0	71.5%	69.7%	72,8%	71,5%	72,0%	67,7%	73,8%	71,6%



Figur 30 Full parametrization of OS with standard gen.gamma, ITT



Figur 31 Full parametrization of OS with standard log normal, ITT



Figur 32 Full parametrization of OS with standard Gompertz, ITT

Appendiks 3: Statistiske plott og verdier for statistisk tilpasning, IPI 3-5-populasjonen

Roche chose the IPI 3-5 population for their base case, due to its clinical relevance. The Company modelled survival with MCM exponential using the KM+ parametric tail approach. For PFS, the MCM parameters were based on POLARIX (up to 42 months) and GOYA KM data.

Tabell 32 Roche's base-case choice of parametric functions and cost-effectiveness outputs and results for the June 2022 data cut, IPI 3-5 population

	Intervention	Comparator	Increment
Extrapolations			
PFS – cure-mixture	Exponential	Exponential	**The base-case includes using the KM for PFS and OS and the GOYA extension for parameter estimation. KM + parametric tail from 42 months is used as a source of survival data in the CUA model**
OS – cure-mixture	Exponential	Exponential	
Life years gained			
Total life years gained	11,012	10,167	0,845
QALYs			
Total QALYs	8,185	7,351	0,834
Costs			
Total costs	2 894 047	2 987 301	-93 254
Treatment costs	805 693	121 357	684 336
Drug administration	99 234	95 398	3 836
Supportive Care costs (PFS)	395 697	369 864	25 833
Supportive Care costs (PD)	836 409	1 135 154	-298 745
End of life costs	34 625	36 519	-1 894
AE management	31 589	26 099	5 490

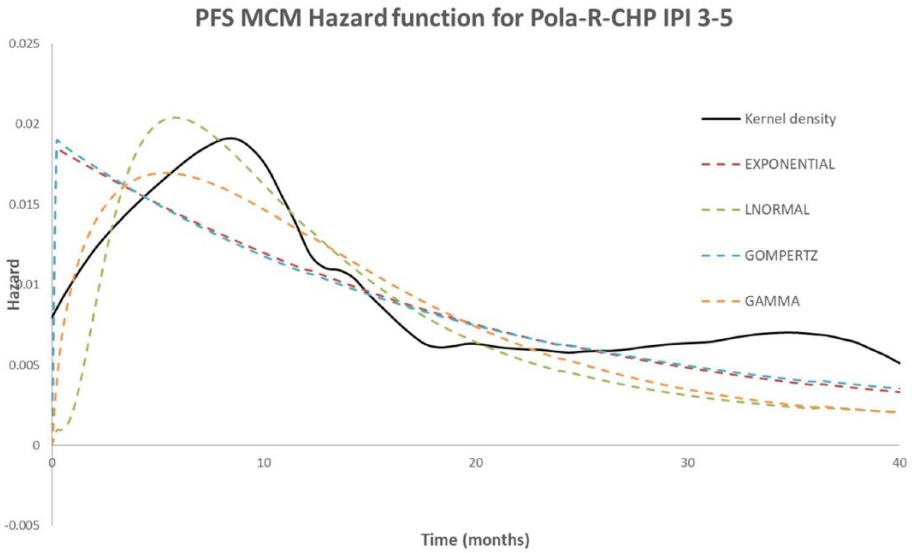
Total costs PFS	1 332 213	612 718	719 495
Total costs PD	836 409	1 135 154	-298 745
Subsequent therapy costs	690 800	1 202 910	-512 110

Incremental results	Intervention vs. Comparator
ICUR (per QALY)	**-111 825**
ICER (per life year gained)	-110 380

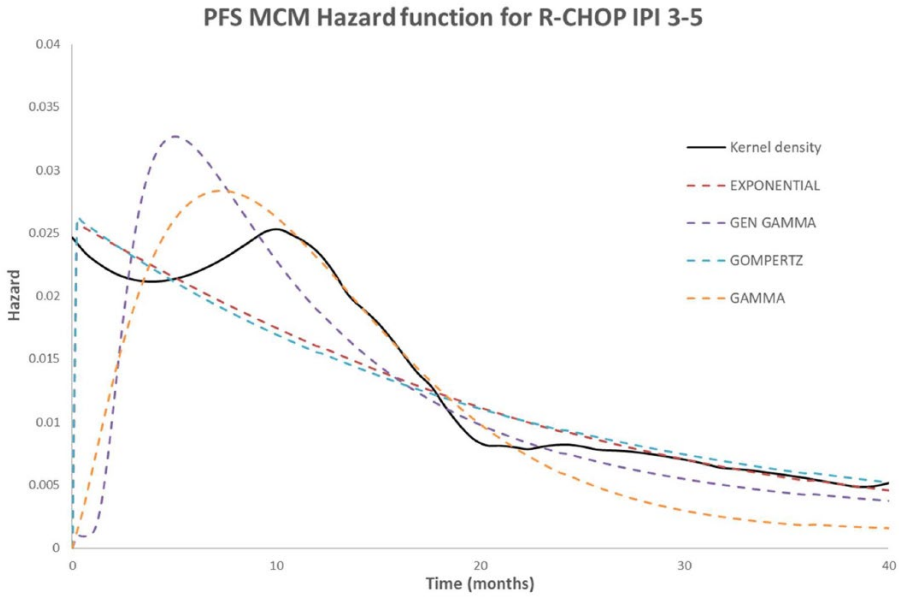
Tabell 33 Long-term remission fraction with MCM. IPI 3-5 population.

Parametric distribution	**Polatuzumab vedotin + R-CHP**		**R-CHOP**	
	June 2022	**June 2022 + GOYA**	**June 2022**	**June 2022 +GOYA**
Exponential	68%	71%	60%	60%
Weibull	-	-	-	-
Log-normal	72%	75%	-	-
Gen Gamma	-	-	60%	59%
Log-logistic	-	-	-	-
Gompertz	61%	0%	0%	0%
Gamma	72%	74%	65%	65%

Progression-free survival (IPI3-5, DCO June 2022) – parametrization with MCMs



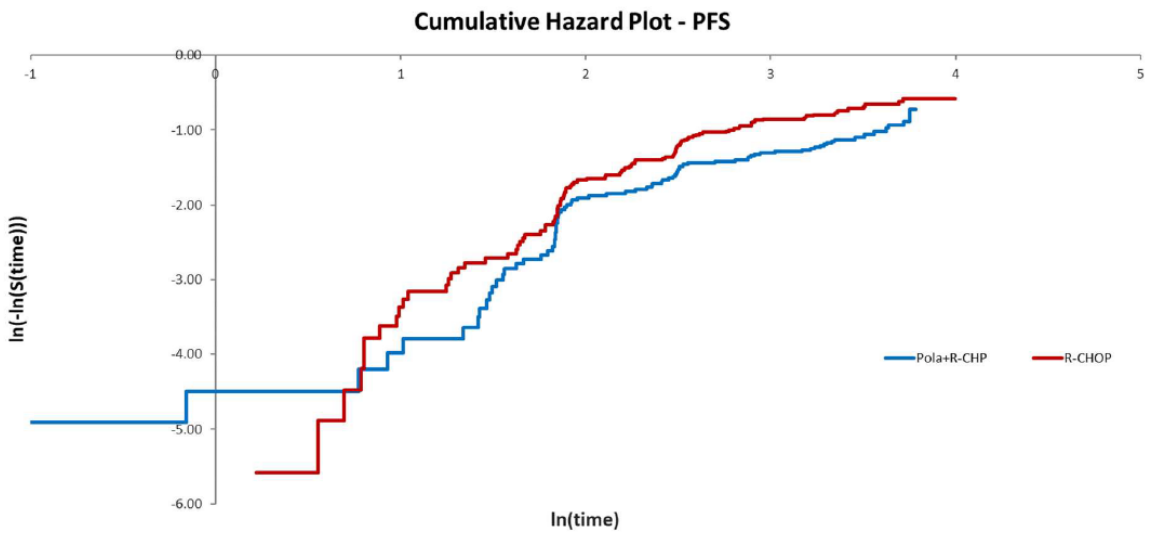
Figur 33 Smoothed hazard plot for polatuzumab vedotin + R-CHP plotted against all available distributions using cure mixture modelling (PFS, IPI 3-5)



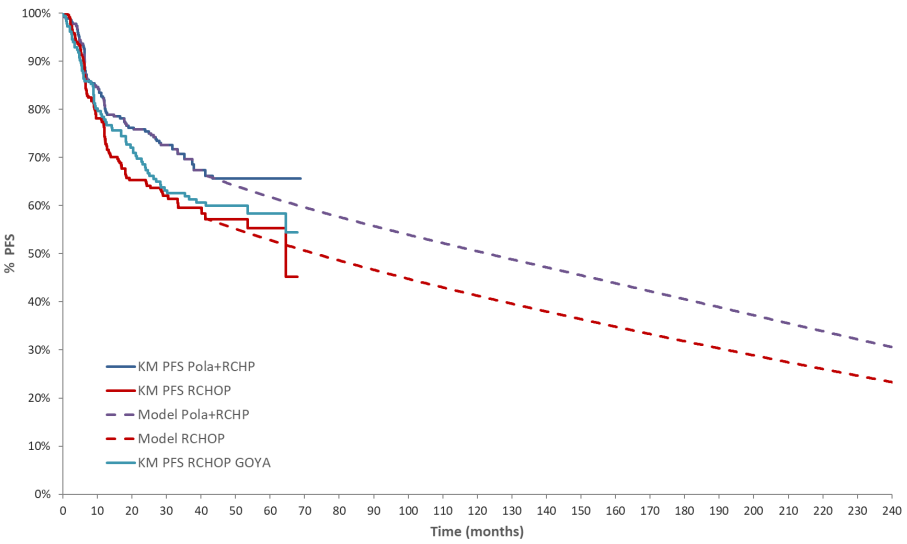
Figur 34 Smoothed hazard plot for R-CHOP plotted against all available distributions using cure mixture modelling (PFS, IPI 3-5)

Tabell 34 AIC/BIC scores for PFS in the IPI 3-5 population using MCM

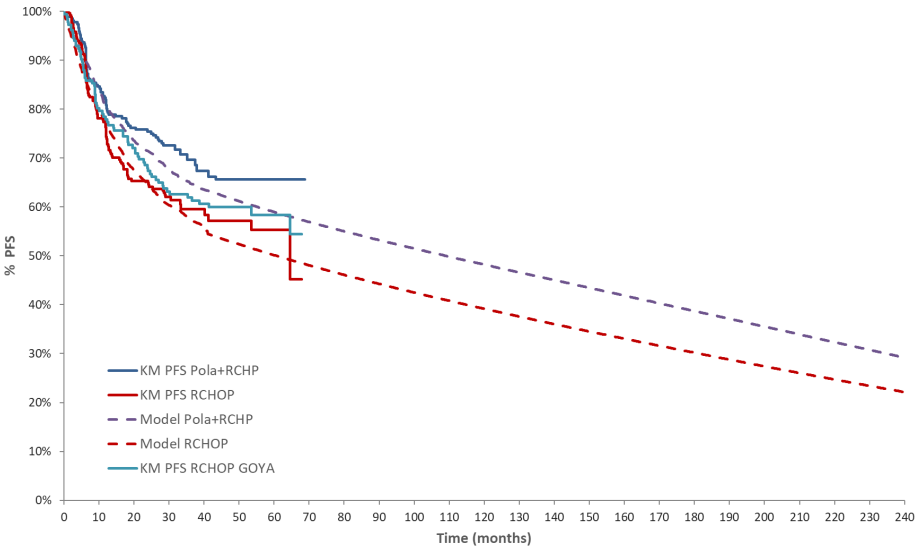
	Pola + R-CHP		R-CHOP	
	AIC	**BIC**	**AIC**	**BIC**
Exponential	4913,87	4925,93	5655,53	5667,51
Weibull	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
Log-logistic	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
Log-normal	**4834,34 (1)**	**4852,43 (1)**	#VALUE!	#VALUE!
Gen Gamma	#VALUE!	#VALUE!	**5367,31 (1)**	**5391,27 (1)**
Gompertz	4918,51	4936,6	5669,06	5687,03
Gamma	4869,48	4887,57	5444,85	5462,82



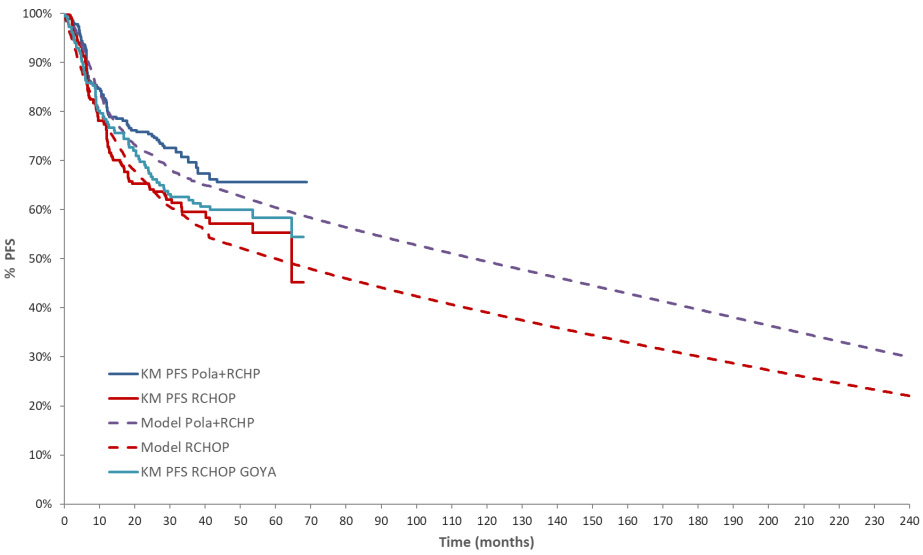
Figur 35 Visual check of PH assumption - log-cumulative hazard for PFS (INV) IPI 3-5



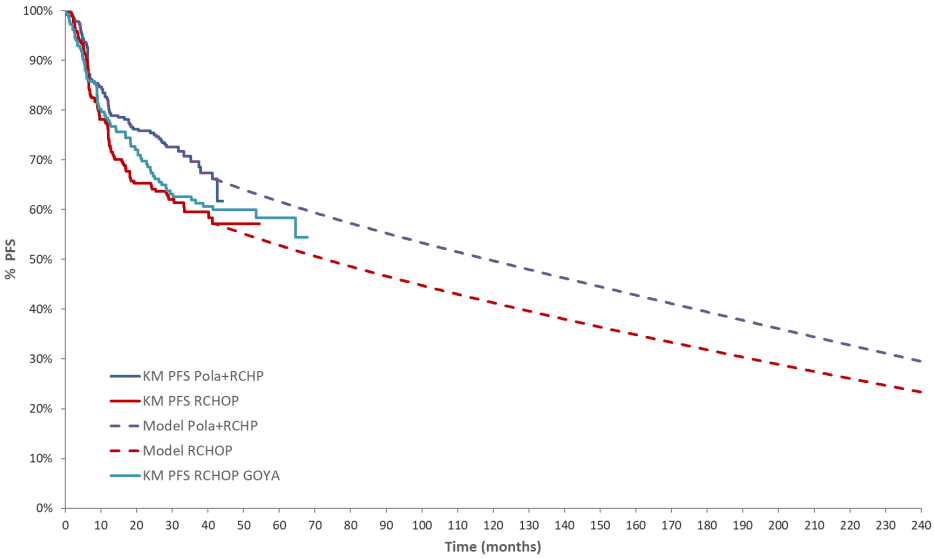
Figur 36 Roche's base case analysis in the IPI 3-5 population: Independent MCM exponential model was fitted to PFS KM data from POLARIX (up to 42 months) + GOYA (up to 69 months). KM curve for PFS was used directly in the CUA model up to 42 months followed by a parametric tail (ie, KM+ parametric tail). PS-matched KM-data from R-CHOP in GOYA are added for external validation.



Figur 37 Full parametrization: Independent MCM exponential model was fitted to PFS KM data from POLARIX (up to 42 months) + GOYA (up to 69 months).



Figur 38 Full parametrization: MCM log-normal was fitted the Pola-RCHP arm due to the best mathematical fit, and MCM Gompertz was fitted the R-CHOP arm due to the best mathematical fit. PFS KM data from POLARIX (up to 42 months) + GOYA (up to 69 months) were used for parameter estimation. The visual fit is poor.

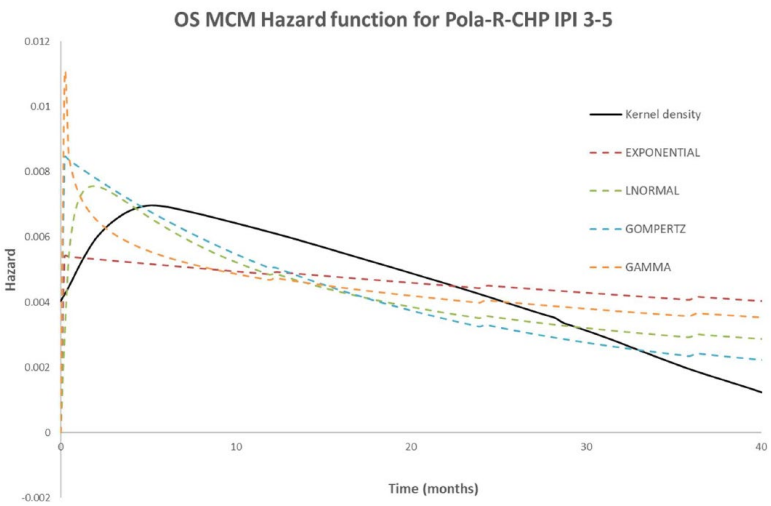


Figur 39 NoMA's base case analysis in the IPI 3-5 population. MCM log-normal fitted to the Pola-RCHP and MCM Gompertz fitted to the R-CHOP arm due to lowest AIC/BIC scores. The KM+ parametric tail (from 42 months) approach was used due to the poor visual fit of the parametric functions to KM-data. GOYA is not used as a source of KM data.

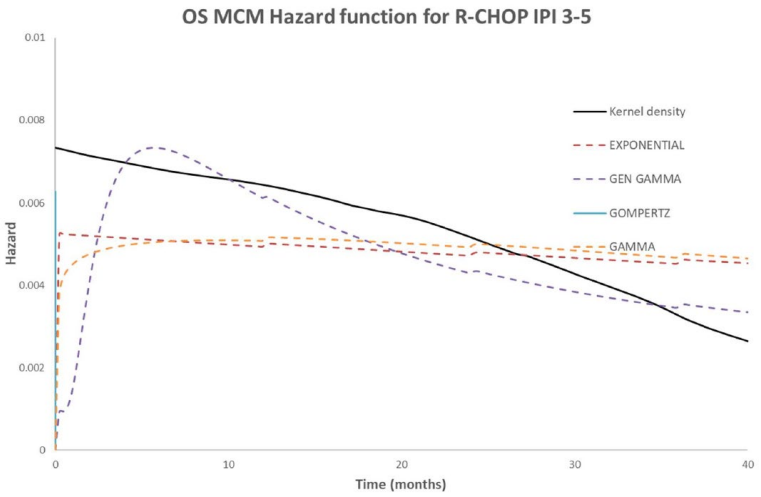
Tabell 35 There is no difference in PFS estimates between Roche's and NoMA's choice of parametric functions in the IPI 3-5 population

	Roche's base case (IPI 3-5)		NoMA's base case (IPI 3-5)	
Months	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**
0	1	1	1	1
12	0.81975443	0.76255049	0.81975443	0.76255049
24	0.75436809	0.65340995	0.75436809	0.65340995
60	0.61844899	0.52900652	0.61688195	0.52883758
80	0.57681958	0.48635842	0.57306468	0.48626589
120	0.50545757	0.41312595	0.49757513	0.41318393

Overall survival (IPI3-5, DCO June 2022) – parametrization with MCMs



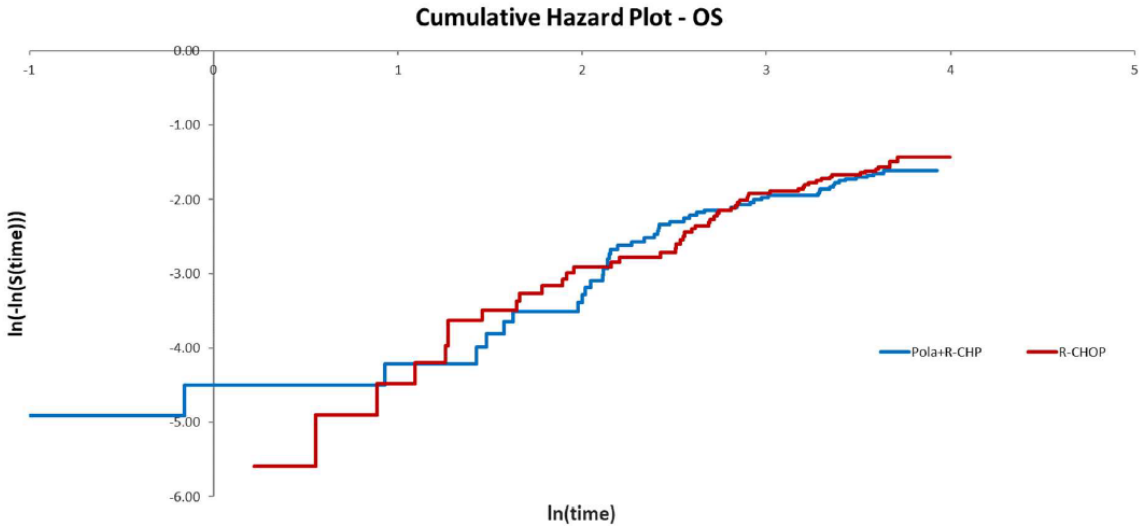
Figur 40 Smoothed hazard plot for Pola + R-CHP plotted against all available distributions using cure mixture modelling (OS, IPI 3-5)



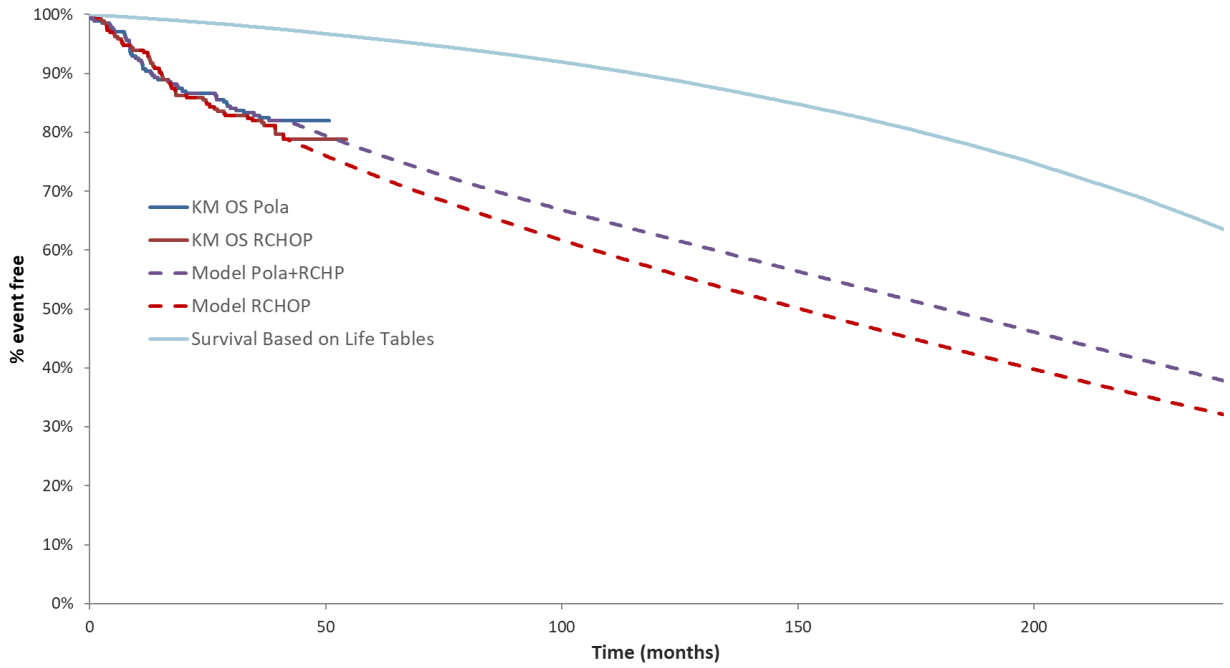
Figur 41 Smoothed hazard plot for R-CHOP plotted against all available distributions using cure mixture modelling (OS, IPI 3-5)

Tabell 36 AIC/BIC scores for OS in the IPI3-5 population using MCM

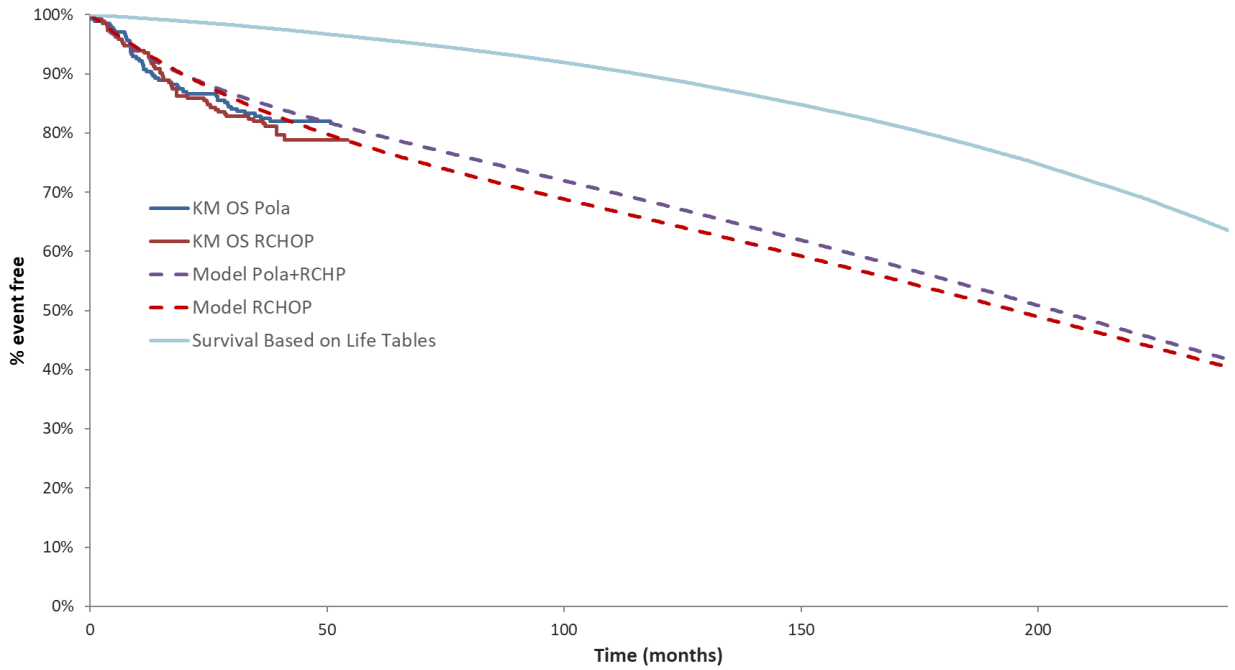
	Pola + R-CHP		**R-CHOP**	
	AIC	**BIC**	**AIC**	**BIC**
Exponential	**304,58 (3)**	**311,67 (1)**	**313,44 (2)**	**320,45 (1)**
Weibull	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
Log-logistic	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
Log-normal	**303,99 (2)**	**314,62 (3)**	#VALUE!	#VALUE!
Gen Gamma	#VALUE!	#VALUE!	**313,4 (1)**	**327,42 (4)**
Gompertz	**302,16 (1)**	**312,79 (2)**	**314,87 (3)**	**325,38 (2)**
Gamma	**305,34 (4)**	**315,98 (4)**	**315,06 (4)**	**325,58 (3)**



Figur 42 Visual check of PH assumption - log-cumulative hazard for OS IPI 3-5



Figur 43 Roche's base case analysis in the IPI 3-5 population: Independent MCM exponential model was fitted to OS KM data from POLARIX (up to 42 months). KM curve for OS was used directly in the CUA model up to 42 months followed by a parametric tail (ie, KM+ parametric tail).



Figur 44 NoMA's base case analysis in the IPI 3-5 population: As for PFS, MCM log-normal was fitted in the Pola+RCHP arms, and MCM Gompertz was fitted in the R-CHOP arm. Full parametrization was used.

Tabell 37 Comparison of OS projections between Roche's and NoMA's base case choice of parametric functions for the IPI 3-5 population.

	Roche's base case (IPI 3-5)		NoMA's base case (IPI 3-5)	
Months	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**	**Pola + R-CHP**	**RCHOP**
0	1	1	1	1
12	0.90389363	0.93583416	0.9297081	0.9340395
24	0.86663206	0.85506206	0.88515001	0.88191239
60	0.76405161	0.72865075	0.79623566	0.77321017
80	0.70978085	0.669994	0.75553217	0.7285152
120	0.61628174	0.56929915	0.67642572	0.65041885

NoMA's assessment of the parametric function choice in the IPI 3-5 population

PFS

The proportional hazard assumption does not hold. It is therefore appropriate to fit independent functions to the treatment arms. In terms of the mathematical fit, MCM log-normal had by far the best fit to Pola+R-CHP KM data, but did not converge in the R-CHOP arm where MCM Gompertz had the best fit (i.e. lowest AIC and BIC scores). MCM exponential had one of the worst mathematical fits. All the above functions could be acceptable in terms of alignment of the hazard functions to the smoothed hazard plot from PORARIX.

The visual fit of MCM exponential to the KM data was poor (Figur 37). MCM log-normal in the Pola+R+CHP arm and MCM Gompertz in the R-CHOP arm improved the visual fit and were therefore

preferred (Figur 38). Still, NoMA chose the same approach as for the ITT population; KM + parametric tail from month 42 (Figur 39). GOYA was not used for KM data extension from POLARIX. The changes made by NoMA did not affect the long-term PFS extrapolation (Tabell 35).

OS

As for PFS, the proportional hazard assumption does not hold, and independent functions can be fitted. The mathematical fit was similar among MCM exponential, Gompertz, log-normal or generalized gamma, although log-normal did not converge for R-CHOP, whereas generalized gamma did not converge for Pola+R+CHP. Fitting MCM exponential (Roche's preference) resulted in an increasing OS benefit over time (Figur 43) which is not considered plausible. For consistency with PFS, NoMA fitted the same functions for OS; MCM log-normal for Pola+R+CHP and MCM Gompertz for R-CHOP. In order to avoid additional assumptions about the point where the parametric tail should be fitted, NoMA chose full parametrization of OS instead (Figur 44). NoMA's choice of parametric functions increased long-term survival in both arms, as well as decreased the OS increment (Tabell 37).

Appendiks 4: Målinger av livskvalitet etter helsetilstand

Tabell 38: Målinger av EQ-5D-5L etter helsetilstand i POLARIX

Treatment arm	Visit	Health State	N
POLA-R-CHP	CYCLE 1 DAY 1	PFS	296
POLA-R-CHP	CYCLE 1 DAY 1	PD	112
POLA-R-CHP	CYCLE 2 DAY 1	PFS	300
POLA-R-CHP	CYCLE 2 DAY 1	PD	105
POLA-R-CHP	CYCLE 3 DAY 1	PFS	301
POLA-R-CHP	CYCLE 3 DAY 1	PD	101
POLA-R-CHP	CYCLE 5 DAY 1	PFS	296
POLA-R-CHP	CYCLE 5 DAY 1	PD	96
POLA-R-CHP	TREATMENT COMP OR EARLY DISCON	PFS	294
POLA-R-CHP	TREATMENT COMP OR EARLY DISCON	PD	92
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 3	PFS	53
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 3	PD	13
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 6	PFS	248
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 6	PD	39
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 9	PFS	8
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 12	PFS	253
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 12	PD	28
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 18	PFS	258
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 18	PD	22
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 24	PFS	256
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 24	PD	11
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 36	PFS	99
POLA-R-CHP	FOLLOW-UP MONTH 36	PD	7
R-CHOP	CYCLE 1 DAY 1	PFS	284
R-CHOP	CYCLE 1 DAY 1	PD	134
R-CHOP	CYCLE 2 DAY 1	PFS	280
R-CHOP	CYCLE 2 DAY 1	PD	129
R-CHOP	CYCLE 3 DAY 1	PFS	274
R-CHOP	CYCLE 3 DAY 1	PD	123
R-CHOP	CYCLE 5 DAY 1	PFS	271
R-CHOP	CYCLE 5 DAY 1	PD	113
R-CHOP	TREATMENT COMP OR EARLY DISCON	PFS	270
R-CHOP	TREATMENT COMP OR EARLY DISCON	PD	119
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 3	PFS	58
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 3	PD	11
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 6	PFS	217
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 6	PD	53
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 9	PFS	7
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 9	PD	1
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 12	PFS	213
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 12	PD	29
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 15	PFS	1
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 18	PFS	232
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 18	PD	19
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 24	PFS	229
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 24	PD	10
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 36	PFS	79
R-CHOP	FOLLOW-UP MONTH 48	PFS	1

Appendiks 5: Antagelser for kostnadsberegninger

Tabell 39: Roche sine kilder til enhetskostnader brukt for beregning av kostnader knyttet til helsestadiene

Procedure	Unit cost	Reference
Residential care (day)	3 938	https://www.ssb.no/statbank/table/12293/
Day care (day)	3 938	https://www.ssb.no/statbank/table/12293/
Home care (day)	789	https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/kmd/komm/rapporter/rapport_delkostnadsnokkelen_pleie-og_omsorg_4.13.pdf?id=2221099, 233000kr adjusted with CPI
Hospice (day)	3 938	https://www.ssb.no/statbank/table/12293/
Oncologist (visit)	711	Enhetskostnader V1.1, Legebesøk (unntatt i allmennmedisin)
Haematologist (visit)	711	Enhetskostnader V1.1, Legebesøk (unntatt i allmennmedisin)
Radiologist (visit)	711	Enhetskostnader V1.1, Legebesøk (unntatt i allmennmedisin)
Nurse (visit)	443	Enhetskostnader V1.1, Sykepleier
Specialist Nurse (visit)	475	Enhetskostnader V1.1, Spesialsykepleier
GP (visit)	324	Enhetskostnader V1.1, Legebesøk Allmenn
District Nurse (visit)	443	Enhetskostnader V1.1, Sykepleier
Inpatient day	18 080	Enhetskostnader V1.1, Liggedøgn - Generelt
CT Scan	1 100	MERLIN protocol, Nordic Lymphoma group trial costs
Full blood counts	120	Enhetskostnader V1.1, Tester of undersøkelser - Blodprøve
LDH	120	Enhetskostnader V1.1, Tester of undersøkelser - Blodprøve
Liver function	120	Enhetskostnader V1.1, Tester of undersøkelser - Blodprøve
Renal function	120	Enhetskostnader V1.1, Tester of undersøkelser - Blodprøve
Immunoglobulin	120	Enhetskostnader V1.1, Tester of undersøkelser - Blodprøve
Calcium phosphate	120	Enhetskostnader V1.1, Tester of undersøkelser - Blodprøve
Palliative care team	4 679	DRG 959W
Oral palleative chemo (2 cycles DECC)	5 361	Cost of DECC
Allogenic stemcell transplant	493 986	DRG 481P
Radiotherapy	16 095	NHSSRC 2019/20; SC42Z
EGC	1 029	NHSSRC 2019/20; RD51A, Diagnostic Imaging
MUGA	2 964	NHSSRC 2019/20; RN22Z, Diagnostic Imaging
PET-CT	25 000	MERLIN protocol, Nordic Lymphoma group trial costs
Bone marrow biopsy	39 000	ID_2017_105_Yescarata submission_pg78 - (The Norwegian Bone Marrow Donor Registry, NBMDR)
MRI	2 050	NHSSRC 2019/20; DIM004, Outpatient procedures

Tabell 40: Roche sine antagelser for beregning av oppfølgingskostnader ved progresjonsfri overlevelse

Procedure	Proportion of patients requiring the service annually		Average cost per patient per cycle (NOK)		Source
	On treatment	Off treatment	On treatment	Off treatment	
Residential care (day)	39,0	9,8	2 943	738	TA306, ERG Report, Table 37. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Day care (day)	14,6	3,7	1 102	276	TA306, ERG Report, Table 37. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Home care (day)	60,9	15,3	921	231	TA306, ERG Report, Table 37
Hospice (day)	0,7	0,2	53	12	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Oncologist (visit)	21,8	5,5	297	75	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Haematologist (visit)	10,2	2,5	139	34	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Radiologist (visit)	17,3	4,3	236	59	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Nurse (visit)	52,2	13,0	443	111	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
GP (visit)	26,1	6,5	162	41	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
District Nurse (visit)	19,6	5,0	166	42	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
CT Scan	4,0	4,0	84	85	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Full blood counts	43,4	43,4	100	100	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
LDH	26,1	26,1	60	60	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Liver function	43,4	43,4	100	100	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Renal function	43,4	43,4	100	100	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Immunoglobulin	8,7	8,7	20	20	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Calcium phosphate	8,7	8,7	20	20	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Inpatient day	3,2	3,2	1 108,8	1 098,4	TA306, ERG Report, Table 40
Haematologist (visit)	3,1	3,1	42,2	41,8	TA306, ERG Report, Table 40
Oncologist (visit)	0,6	0,6	8,2	8,2	TA306, ERG Report, Table 40
Nurse (visit)	4,9	4,9	41,6	41,9	TA306, ERG Report, Table 40
Radiologist (visit)	0,0	0,03	0,4	0,4	TA306, ERG Report, Table 40
Specialist Nurse (visit)	8,7	2,2	79,6	20,2	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use

Total per patient per model cycle		**8 226**	**3 314**	

Tabell 41: Roche sine antagelser for beregning av engangskostnad ved progresjon

Resource utilization item	Proportion of patients requiring the service		Average cost per patient (NOK)		Reference
	Pola + R-CHP	RCHOP	Pola + R-CHP	RCHOP	
Radiotherapy	0,182	0,272	2 926	4 378	POLARIX NALT data, pooled
EGC	0,105	0,153	108	157	TA306, ERG report Table 41 (applied to proportion treated)
MUGA	0,052	0,075	154	222	TA306, ERG report Table 41 (applied to proportion treated)
MRI	0,011	0,016	23	33	TA306, ERG report Table 41 (applied to proportio treated)
PET-CT	0,089	0,13	2 225	3 250	TA306, ERG report Table 41 (applied to proportion treated)
Bone marrow biopsy	0,11	0,159	4 290	6 201	TA306, ERG report Table 41 (applied to proportion treated)
Total per patient			**9 726**	**14 241**	National Institute for Health and Care Excellence. Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [TA306]. 2014.

Tabell 42: Roche sine antagelser for beregning av oppfølgingskostnader ved progrediert sykdom

Procedure	Proportion of patients requiring the service annualy	Average cost per patient per cycle (NOK)	Source
Residential care (day)	0,0	0	TA306, ERG Report, Table 37. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Day care (day)	24,4	1 841	TA306, ERG Report, Table 37. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Home care (day)	121,7	1 840	TA306, ERG Report, Table 37
Hospice (day)	12,1	915	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Oncologist (visit)	4,3	59	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Haematologist (visit)	13,0	178	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Radiologist (visit)	0,0	0	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Nurse (visit)	32,6	297	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
GP (visit)	43,0	267	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
District Nurse (visit)	52,2	443	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
CT Scan	0,4	8	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Full blood counts	13,0	30	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
LDH	4,3	10	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Liver function	13,0	30	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Renal function	4,3	10	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Immunoglobulin	4,3	10	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Calcium phosphate	13,0	30	TA306, ERG Report, Table 39. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Inpatient day	2,7	935,6	TA306, ERG Report, Table 40
Haematologist (visit)	2,7	36,4	TA306, ERG Report, Table 40
Oncologist (visit)	0,3	4,1	TA306, ERG Report, Table 40
Nurse (visit)	2,0	17,0	TA306, ERG Report, Table 40
Radiologist (visit)	0,0	0,4	TA306, ERG Report, Table 40
Palliative care team	17,3	1 555,8	TA306, ERG Report, Table 38. Annual frequency calculated from 28-day resource use
Total per patient per model cycle		**8 517**	

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

18. mars 2024

Konservativt anslag fra DMP på nytte og kostnadseffektivitet

POLARIX-studien er den første positive studien siden R-CHOP, og Polivy er dermed det første nye godkjente behandlingsregimet på 20 år i 1L DLBCL (1-4). Ingen andre utprøvende behandling har vist en klinisk relevant effekt i en randomisert fase 3 studie (2-4). Dette inkluderer utprøving av molekyler som obinutuzumab, bevacizumab, lenalidomide, bortezomib, ibrutinib og andre som til dels har viste veldig god effekt i senere linjer eller i andre kreftsykdommer (6-11). Som DMP skriver, er fagekspertene enige om at det er et stort behov for forbedret behandling i første linje DLBCL. Roche stiller seg derfor kritisk til at DMP kommenterer flere steder gjennom rapporten at "effekten er begrenset".

Vi stiller oss også spørrende til flere av endringene som er gjort sammenlignet med den innsendte analysen fra Roche. Flere av endringene mener vi er feil og mangler en grundig begrunnelse, som vi mener bidrar til et forventningsskjevt resultat. Eksempler på dette ses i valget av OS-modellering, der til tross for en "OS informed by PFS"-tilnærming, som krever den samme ekstrapoleringstilnærmingen for både PFS og OS for å oppnå robuste resultat, velger DMP en annen tilnærming enn Roche "da det minimerer OS-fordelen" (s. 39) og "endringer i OS har stor innvirkning på IKER". Videre mener vi at DMP ikke anerkjenner den samlede dokumentasjonen fra POLARIX-studien om at pasienter behandlet med Pola+R-CHP i gjennomsnitt trengte færre påfølgende behandlinger (22.5% vs 30.3% i R-CHOP armen). Denne observasjonen kan forklares med den observerte PFS-fordelen i intervensjonsarmen, som gjør det mulig for pasienter å oppleve tilbakefall senere. Tidligere tilbakefall er ofte en indikasjon på en mer aggressiv sykdom og dårligere prognose, hvor pasienter også har større sannsynlighet for å få tilbakefall raskere og oftere gjennom påfølgende behandlingslinjer. Denne endringen øker IKER betydelig. I dette tilfellet valgte DMP å legge til grunn det de mener kan være riktig fra klinisk praksis, mens i andre tilfeller i rapporten ser DMP bort fra klinisk praksis, som ved bruk av R-CHOEP. Roche oppfatter dette som en lite konsistent fremgangsmåte, samtidig som vi mener at antakelsen til DMP om at bedre 1L behandling ikke påvirker andel påfølgende behandling er feil.

For flere av antagelsene har DMP valgt det vi mener er konservative anslag som resulterer i at IKER øker med nesten 2 millioner per QALY fra innsendt base case lik 82 000 per QALY. Roche mener at DMPs hovedanalyse representerer et lite sannsynlig scenario, og at innsendt base case fra Roche er et mer realistisk base case. Dette underbygges også av at NICE (TA874), kjent for sin lange erfaring og grundige vurderinger innen HTA arbeid, godkjente et base case tilsvarende innsendt base case fra Roche til DMP, og konkluderer med at forventet IKER er i størrelsesorden som tilsvarer 250,000 - 400,000 kr for ITT populasjonen.

Systematisk konservative antagelser bidrar til feil beslutninger og nyttetap for pasienter og samfunn. Det bekymrer Roche at konsekvensen av denne rapporten kan bli at flere pasienter vil fratas mulighet for nye bedre behandling i 1L.

Undergruppen IPI 3-5 er den mest relevante analysen og PICO for Norge

Som DMP selv skriver vil høyrisikopasienter med IPI 3-5 være mest aktuelle for behandling med Polivy. IPI 3-5-undergruppen av pasienter i Norge ble identifisert til å ha det høyeste udekkede medisinske behovet blant 1L DLBCL-pasienter i konsultasjon med medisinske fageksperter, og Roche er derfor uenig i inkludering av pasienter utover denne gruppen. DMP begrunner endringen i populasjon med at medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med mener at pasienter med høy risiko for tilbakefall med IPI ≥ 2 er relevant pasientpopulasjon, men DMP har ikke utdypet hvor stor andel av populasjonen pasienter med IPI 2 trolig vil utgjøre. DMP sin base case er basert på ITT fra POLARIX studien (IPI 2-5), hvor IPI 2 utgjør nesten 40% av populasjonen (IPI 2: 38% vs IPI 3-5: 62%). De medisinske fagekspertene Roche har konsultert med mener behandlingen vil nesten utelukkende blir brukt på IPI 3-5 pasienter og ikke IPI 2 (som får intensivert R-CHOP behandling som R-CHOEP) også etter potensiell innføring av Polivy. Siden effekten hos pasienter med IPI 3-5 er bedre enn for pasienter med IPI 2 er det relevant med hvilken andel IPI 2 pasienter DMP har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Roche mener at DMP sin utregning ikke reflekterer en realistisk IKER da effekten på gruppenivå vil være høyere i Norge, med en tilnærmet fraværende andel IPI 2 pasienter. Scenarioanalysene utført av DMP viser at IKER for IPI 3-5 er 1,7-1,8 millioner lavere enn DMP sin hovedanalyse.

En fullstendig kostnadsnyttesanalyse basert på IPI 3-5-undergruppen ble initialt innsendt fra Roche, men DMP valgte å kun å presentere dette i scenarioanalysen, til tross for Roches ønske om at resultatene i det minste skal presenteres transparent på lik linje med IPI 2-5. Videre mener vi at det er svært lite sannsynlig at så mange som 150 pasienter vil motta Polivy, da behandlingen vil (nesten utelukkende) bli brukt på IPI 3-5 pasienter, og budsjettkonsekvensene er derfor også overestimert.

I sin vurdering av *Tilgang og prioritering* skriver Ekspertgruppe 2 at "..økt vekt på undergruppeanalyser i metodevurderinger bidra til et bedre beslutningsgrunnlag for prioriteringer i en del saker." (12). Roche mener at en beslutning basert på IPI 3-5 gir et bedre beslutningsgrunnlag. Roche oppfordrer Nye metoder til å vurdere relevant pasientpopulasjon, da spesielt med tanke på hva som vil gi mest realistisk og robust beslutningsgrunnlag.

1. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351-363. doi:10.1056/NEJMoa2115304
2. Nowakowski GS. Recently approved drugs herald a new era in therapy for diffuse large B-cell lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2021;19(5):284-287.
3. Shi Q, Schmitz N, Ou FS, et al. Progression-free survival as a surrogate end point for overall survival in first-line diffuse large B-cell lymphoma: an individual patient–level analysis of multiple randomized trials (SEAL). J Clin Oncol. 2018;36(25):2593-2602.
4. Iacoboni G, et al. Methodology of clinical trials evaluating the incorporation of new drugs in the first-line treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a critical review. Ann Oncol. 2018;29(5):1120-1129.
5. Dornan D, Bennett F, Chen Y, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2009;114(13):2721-2729
6. Vitolo U, Trněný M, Belada D, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(31):3529-3537. doi:10.1200/JCO.2017.73.3402
7. Vitolo, U., Witzig, T., Gascoyne, R., Scott, D., Zhang, Q., Jurczak, W., Özcan, M., Hong, X., Zhu, J., Jin, J., Belada, D., Bergua, J., Piazza, F., Mócikova, H., Molinari, A., Yoon, D., Cavallo, F., Tani, M., Izutsu, K., Kato, K., Czuczman, M., Hersey, S., Kilcoyne, A., Russo, J., Hudak, K., Zhang, J., Chiappella, A., Nowakowski, G. and (2019), ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol, 37: 36-37. https://doi.org/10.1002/hon.5_2629
8. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):649-662. doi:10.1016/S1470-2045(18)30935-5
9. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(15):1285-1295. doi:10.1200/JCO.18.02403
10. Seymour JF, Pfreundschuh M, Trněný M, et al. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. Haematologica. 2014;99(8):1343-1349. doi:10.3324/haematol.2013.100818
11. Aurer I, Eghbali H, Raemaekers J, et al. Gem-(R)CHOP versus (R)CHOP: a randomized phase II study of gemcitabine combined with (R)CHOP in untreated aggressive non-Hodgkin's lymphoma--EORTC lymphoma group protocol 20021 (EudraCT number 2004-004635-54). Eur J Haematol. 2011;86(2):111-116. doi:10.1111/j.1600-0609.2010.01540.x
12. Frich J, et al. Rapport fra ekspertgruppen om tilgang og prioritering. Rapport fra ekspertgruppen om tilgang og prioritering nedsatt av Helse- og omsorgsdepartementet. Helse- og omsorgsdepartementet, 2024 https://www.regjeringen.no/contentassets/f38f4193129d44b29af58771894cf7b7/no/pdfs/tilgang.pdf