

Forenklet metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_033 Imbruvica til behandling
av kronisk lymfatisk leukemi hos
tidligere ubehandlede pasienter med
del (11q22) mutasjon

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08-08-2022

Statens legemiddelverk

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.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket 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 Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE	3
LOGG	4
ORDLISTE	5
1 BAKGRUNN.....	6
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	8
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, KLINISKE STUDIER FOR INTERVENSJON	8
2.1.1 <i>Resultater fra relevante kliniske studier</i>	9
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	11
3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	13
4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	14
REFERANSER.....	16
APPENDIKS 1	18
A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	18
A.1.2 <i>Estimater for antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	18
A.1.3 <i>Estimater av legemiddelkostnad per pasient</i>	19
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	21

LOGG

Bestilling:	ID2020_033: Imbruvica (Ibrutinib) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ibrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Spesialisthelsetjenesten ved Oslo Universitetssykehus
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS
Preparat:	Imbruvica
Virkestoff:	Ibrutinib
Indikasjon:	Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
ATC-nr:	L01EL01
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	21-10-2014
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	31-08-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-09-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	18-09-2021
Rapport ferdigstilt:	08-08-2022
Saksbehandlingstid:	325 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 325 dager.
Saksutredere:	Lise Bollum Gudrun Seeberg Boge
Klinisk ekspert:	Peter Meyer, Stavanger Universitetssykehus
Klinisk ekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i rapporten (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Det er også benyttet innspill som er gitt i forbindelse med metodevurderingene ID2019_100 og ID2016_002. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

1L	Førstelinjebehandling
B	Bendamustin
BCL	B-celle-lymfom
BR	Bendamustin + rituksimab
BTK	Brutons tyrosinkinase
CR	Komplett respons (complete response)
Cl	Klorambucil
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FCR	Fludarabin + syklofosamid + rituksimab
Ibr	Ibrutinib
IR	Ibrutinib + rituksimab
IGHV	Immunoglobulin heavy chain gen
KI	Konfidensintervall
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi (chronic lymphatic leukemia)
KM	Kaplan-Meier
MRD	Minimal residual disease
O	Obinutuzumab
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse (overall survival)
PFS	Progresjonsfri overlevelse (progression free survival)
QALY	Kvalitetsjusterte leveår (Quality-adjusted life year)
R/R	Refraktær/relapserende
TN	Tidligere ubehandlet (treatment naïve)
Ven	Venetoklaks
VenO	Venetoklaks + obinutuzumab
VR	Venetoklaks + rituksimab

1 BAKGRUNN

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert effekt, sikkerhet og kostnader av ibrutinib (Imbruvica) til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter med 11q-delesjon.

Ibrutinib fikk første gang markedsføringstillatelse i Europa i oktober 2014 (1). I desember 2015 vedtok Beslutningsforum at ibrutinib skulle innføres til voksne KLL-pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling. Ibrutinib ble samtidig innført i førstelinje til pasienter med 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon (ID2013_030 (2)). Innføringen til tidligere ubehandlede pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon ble gjort uten at kostnadseffektivitet ble beregnet, på bakgrunn av at disse pasientene hadde dårligere effekt av tilgjengelige behandlingsalternativer og dårligere prognose sammenlignet med totalpopulasjonen. De senere årene har det europeiske legemiddelbyrået, EMA, godkjent flere indikasjonsutvidelser for ibrutinib til behandling av KLL. Den gjeldende indikasjonsordlyden til ibrutinib i dag som er relevant for denne metodevurderingen er «som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL» (3).

På bakgrunn av indikasjonsutvidelsene fra EMA har Bestillerforum bestilt ulike metodevurderinger av ibrutinib til KLL: ID2016_002 (4), ID2019_026 (5), ID2020_033 (6) og ID2020_035 (7). Bakgrunnen for bestilling ID2020_033, som blir vurdert her, er et forslag fra fagmiljøet ved Oslo universitetssykehus. De øvrige bestillingene omfatter KLL-pasienter uavhengig av cytogenetiske avvik og er i utgangspunktet derfor også dekkende for pasienter med 11q-delesjon. På bestillingstidspunktet for denne metodevurderingen var det kun kjemoimmunterapi (FCR¹, BR² og klorambucil + rituksimab) som var tilgjengelig behandling til tidligere ubehandlet KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Fagmiljøet mente på bakgrunn av dette at pasienter med 11q-delesjon, tilsvarende pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, hadde et særlig behov for en bedring i behandlingstilbudet, og ønsket en metodevurdering for å belyse nytten av behandling med ibrutinib spesifikt for denne pasientgruppen.

I etterkant av at fagmiljøet fremmet dette forslaget og metodevurderingen ble bestilt, har imidlertid behandlingstilbudet til pasienter med 11q-delesjon blitt utvidet med BCL2³-hemmeren venetoklaks (Venclyxto) + anti-CD20-antistoff⁴ som ble innført til pasientgruppen i 2021 (ID2019_100 (8)). På tidspunktet da venetoklaks + anti-CD20-antistoff ble metodevurdert var både FCR, BR og klorambucil + rituksimab relevante komparatorer siden de ble benyttet til pasienter med 11q-delesjon. Hvilken av disse behandlingene som ble benyttet var avhengig av pasientens egnethet for kjemoimmunterapi (se ID2016_002 for informasjon om behandlingsvalg ved KLL). Da venetoklaks + anti-CD20-antistoff ble metodevurdert i 2021 (ID2019_100) fantes det ingen direkte sammenlignende studier mellom

¹ Fludarabin, syklofosamid og rituksimab

² Bendamustin og rituksimab

³ B-celle-lymfom

⁴ Rituksimab eller obinutuzumab

venetoklaks + anti-CD20-antistoff og FCR eller BR, kun mot det minst effektive og minst brukte behandlingsalternativet, klorambucil + anti-CD20-antistoffet obinutuzumab. Siden subgruppen med 11q-delesjon er liten (utgjør ca. 15 % av behandlingstrengende tidligere ubehandlede KLL-pasienter) og det kliniske miljøet mente at disse pasientene hadde et større udekket medisinsk behov enn andre ubehandlede KLL-pasienter, ble venetoklaks + anti-CD20-antistoff innført til pasienter med 11q-delesjon uten at kostnadseffektivitet ble beregnet.

Til forskjell fra metodevurderingen av venetoklaks + anti-CD20-antistoff i ID2019_100, inngår direkte sammenlignende studier mellom ibrutinib og FCR og BR i dokumentasjonsgrunnlaget i denne metodevurderingen. Imidlertid har Legemiddelverket fått innspill fra kliniker om at det i dag, etter at venetoklaks + anti-CD20-antistoff ble innført, primært er venetoklaksbasert behandling som benyttes til pasienter med 11q-delesjon. Følgelig mener Legemiddelverket at komparatorerne i de kliniske studiene nevnt over ikke er direkte relevante for vurderingen for pasienter med 11q-delesjon. Det finnes p.t. ingen direkte sammenlignende studier mellom ibrutinib og venetoklaksbasert behandling og innsendt dokumentasjon gir derfor ikke grunnlag for å vurdere relativ effekt av ibrutinib mot venetoklaks + anti-CD20-antistoff som er relevant komparator i denne vurderingen.

Siden de kliniske studiene som utgjør grunnlaget for denne metodevurderingen er beskrevet i tidligere metodevurderinger og har komparatorer som ikke er relevante for norsk klinisk praksis, mener Legemiddelverket at en ny, grundig vurdering av disse studiene ikke bidrar til å informere beslutningsgrunnlaget for denne metodevurderingen. I kapittel 2 oppsummerer vi derfor kun kort de aspektene ved studiene vi mener har direkte relevans for beslutningsgrunnlaget.

I beslutningen ifm. ID2019_100 ble venetoklaks + anti-CD20-antistoff også innført til tidligere ubehandlede pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Selv om det ikke fantes studier som muliggjorde en vurdering av relativ effekt mellom venetoklaks og ibrutinib, mente det kliniske miljøet at både ibrutinib og venetoklaks var betydelig bedre alternativer enn dagens behandling til pasientgruppen. Basert på dette vurderte Legemiddelverket at en kostnadssammenligning mellom venetoklaks + anti-CD20-antistoff og ibrutinib var relevant for beslutningstaker.

Komparatorsituasjonen i ID2019_100 for pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon er sammenlignbar med situasjonen for pasienter med 11q-delesjon i denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener derfor at en tilsvarende, forenklet tilnærming vil være tilstrekkelig for å belyse prioriteringskriteriene i denne metodevurderingen og har løst det opprinnelige oppdraget som var å vurdere effekt, sikkerhet og kostnader ved å gjøre en kostnadssammenligning mellom ibrutinib og venetoklaks + anti-CD20-antistoff. Denne er presentert i kapittel 3.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

I dokumentasjonen som er innsendt fra Janssen-Cilag til denne metodevurderingen er effekt og sikkerhet av ibrutinib til behandling av tidligere ubehandlede KLL-pasienter med 11q-delesjon belyst av fire randomiserte, kliniske studier: RESONATE-2, ALLIANCE, iLLUMINATE og ECOG-1912. Studiene som sammenligner ibrutinib med BR (ALLIANCE (9)) og klorambucilbasert behandling (RESONATE-2 (10, 11) og iLLUMINATE (12)) er nylig vurdert av Legemiddelverket ifm. en forenklet vurdering av ID2016_002 (13). Siden ID2016_002 og denne vurderingen er delvis overlappende, skal denne vurderingen ses som supplerende til ID2016_002.

I innsendt dokumentasjon har Janssen-Cilag i tillegg trukket frem CLL14-studien hvor venetoklaks + obinutuzumab sammenlignes mot klorambucil + obinutuzumab (14). Slik det kommer frem i kapittel 1, gjør ikke Legemiddelverket i denne metodevurderingen noen vurdering av relativ effekt mellom ibrutinib og venetoklaks + anti-CD20-antistoff. Siden CLL14-studien kun omfatter komparator, har vi ikke inkludert studien i denne metodevurderingen, men viser til vurderingen vår i ID2019_100 (15).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, KLINISKE STUDIER FOR INTERVENSJON

Studiene RESONATE-2 (10, 16-19), iLLUMINATE (12), ALLIANCE (9) og ECOG-1912 (20) er relevante for metodevurderingen og presenteres i dette kapittelet. Samtlige studier var åpne, randomiserte kliniske studier med progresjonsfri overlevelse (PFS) som primært utfallsmål. De sentrale sekundære utfallsmålene varierte noe mellom studiene, men inkluderte blant annet totaloverlevelse (OS) og ulike mål for respons på behandling (ORR, CR, MRD-negativitet). Siden RESONATE-2, iLLUMINATE og ALLIANCE er redegjort for i ID2016_002 (4) har vi her kun inkludert et kortfattet sammendrag av disse studiene. ECOG-1912-studien (20), hvor ibrutinib sammenlignes med FCR, var ikke inkludert i ID2016_002, og vi har derfor inkludert en noe grundigere redegjørelse for denne studien. For ytterligere detaljer om EGOC-1912, viser vi til metodevurderingen ID2019_100 (15), hvor denne studien er beskrevet i Appendix 1.

I RESONATE-2 ble ibrutinib monoterapi sammenlignet med klorambucil monoterapi. Studien inkluderte eldre pasienter som hadde komorbiditeter som gjorde de uegnet for behandling med FCR. Pasienter med 17p-delesjon var ekskludert fra studien, men 11q-delesjon var til stede hos 20 %. Janssen-Cilag har sendt inn resultater for PFS og tilhørende hasardratioer for progresjon for pasienter med 11q-delesjon. Median oppfølgingstid var 18 måneder i hovedstudien, men opptil 78 måneder i oppfølgingsstudier (10).

iLLUMINATE-studien sammenlignet kombinasjonsbehandling mellom ibrutinib og obinutuzumab med klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Som RESONATE-2, inkluderte studien eldre, svakere pasienter, men til forskjell fra RESONATE-2 var også pasienter med 17p-delesjon inkludert. Studien rapporterte ikke PFS for pasienter med 11q-delesjon isolert, men som del av en kombinert «høyrisiko»-gruppe bestående av pasienter som hadde enten TP53-mutasjon/17p-delesjon (18 %), 11q-delesjon (15 %) eller umutert IGHV-gen (54 %). Gruppen utgjorde samlet 65 % av den totale studiepopulasjonen. Janssen-Cilag har også sendt inn resultater fra post hoc-analyser av denne høyrisiko-gruppen hvor pasientene med TP53-mutasjon/17p-delesjon er ekskludert. Studien hadde en median oppfølgingstid på 31 måneder.

ALLIANCE sammenlignet ibrutinib, både som monoterapi og i kombinasjon med rituksimab, med BR. 11q-delesjon var til stede hos 19 %. Studien rapporterer median PFS, og inkluderer Kaplan-Meier-kurver for PFS for pasienter med og uten 11q-delesjon. Studien hadde en median oppfølgingstid på 38 måneder.

ECOG-1912 var en multisenter, åpen randomisert fase III-studie som sammenlignet ibrutinib plus rituksimab (IR) med FCR. Studien inkluderte yngre (øvre aldersgrense 70 år) pasienter uten 17p-delesjon. Pasientene var friskere enn i øvrige studier; klassifisert etter modifisert RAI⁵-stadium hadde 47 % av pasientene høyrisiko-sykdom. Medianalder i studien var 57 år. Studien inkluderte totalt 529 pasienter som ble randomisert 2:1 til henholdsvis IR (n=332) og FCR (n=151). 11q-delesjon ble funnet blant 22 % av pasientene.

Figur 1. Oversikt over ECOG-1912-studien.

	ECOG-1912 (NCT02048813)
Design	Randomisert, åpen, multisenter, fase III
Stratifisering	Alder (< 60 vs. ≥ 60 år), funksjonsstatus, stadium (3/4 vs. 1/2), 11q-delesjon vs. andre FISH-avvik
Pasientpopulasjon	Pasienter ≤ 70 år med tidligere ubehandlet KLL, ikke 17p-delesjon, ECOG 0-2
Intervensjon	Ibrutinib p.o. 420 mg 1 gang daglig og rituksimab (50 mg/m ² D1C2, 325 mg/m ² D2C2, 500 mg D1C37)
Komparator(er)	Fludarabin (iv) 25 mg/m ² og syklofosamid 250 mg/m ² på dag 1-3 med rituksimab (50 mg/m ²) D1C1, 325 mg/m ² D2C1, 500 mg/m ² D1C2-6
Primært utfallsmål	PFS
Sentrale sekundære utfallsmål	OS ORR
Oppfølgingstid	Median 34 måneder
Publikasjoner	Shanafelt et al. (2019)

Forkortelser: C – sykklus, D – dag, FISH – Fluorescent in situ hybridisering, OS – totaloverlevelse, ORR – objektiv responsrate, PFS – progresjonsfri overlevelse, IV – intravenøst, ECOG - funksjonsskår 0-4, KLL – kronisk lymfatisk leukemi, FISH – submikroskopiske kromosomavvik

2.1.1 Resultater fra relevante kliniske studier

Siden KLL er en kronisk sykdom med relativt lav dødelighet er det relevant å vurdere sykdomsprogresjon. Følgelig er PFS et relevant utfallsmål som også kan brukes for å indikere hvor lang tid det tar før pasientene har behov for neste behandlingslinje. For resultater for sekundære utfallsmål viser vi til publikasjonene fra de kliniske studiene samt metodevurdering ID2016_002 og ID2019_100. Progresjonsfri overlevelse for pasienter med 11q-delesjon sammenlignet med totalpopulasjonen fra studiene RESONATE-2, iLLUMINATE, ALLIANCE og ECOG-1912 er kort oppsummert i tabellen under.

⁵ Alvorlighetsgrad - RAI-stadium 0-IV basert på antall lymfocytter, lymfeknuter, forstørret milt eller lever, anemi og blodplater.

Tabell 1. Progresjonsfri overlevelse for totalpopulasjonen og pasienter med 11q-delesjon i de kliniske studiene.

	Totalpopulasjon		Subpopulasjon med 11q-delesjon	
	Antall (n)	PFS	Antall (n)	PFS
RESONATE-2	269	HR = 0,15 (KI 0,10-0,22)	54	HR = 0,04 (KI 0,01-0,11)
Ibrutinib	136	70 % (60 mnd.) Median ikke nådd	29	79 % (60 mnd.), 61 % (78 mnd.) Median ikke nådd
Klorambucil	133	12 % (60 mnd.) Median 15 mnd.	25	0 % (60 mnd.) Median 9 mnd.
iLLUMINATE	229	HR = 0,23 (KI 0,15-0,37)	148	HR ^a = 0,15 (0,09-0,27)
Ibrutinib + o	113	79 % (KI 70-85) (30 mnd.) Median ikke nådd (KI 33,6 - NA)	73	77 % (KI 66-86) (30 mnd.) ^a Median ikke nådd (KI NA-NA) ^a
			13	Median ikke nådd (KI 17,4-NA) ^b
Klorambucil + o	116	31 % (KI 23-40) (30 mnd.) Median 19 mnd. (KI 15,1-22,1)	75	16 % (KI 8-25) (30 mnd.) Median 15 mnd. (KI 12,4-16,9) ^a
			22	Median 15 mnd. (KI 14,1-20,8) ^b
ALLIANCE	547	HR = 0,37 (KI 0,25-0,56) ^c	105	NR
Ibrutinib	182	87 % (24 mnd.) Median ikke nådd	35	NR Median ikke nådd
Ibrutinib + o	182	88 % (24 mnd.) Median ikke nådd	37	NR Median ikke nådd
BR	183	74 % (24 mnd.) Median 43 mnd	33	NR Median 41 mnd
ECOG-1912	529	HR=0,35 (KI: 0,22-0,56)	117	HR=0,24 (KI: 0,10-0,62)
Ibrutinib + r	332	89 % (36 mnd.) Median ikke nådd	78	91 % (36 mnd) Median ikke nådd
FCR	151	73 % (36 mnd.) Median ikke nådd	39	63 % (36 mnd) Median ikke nådd

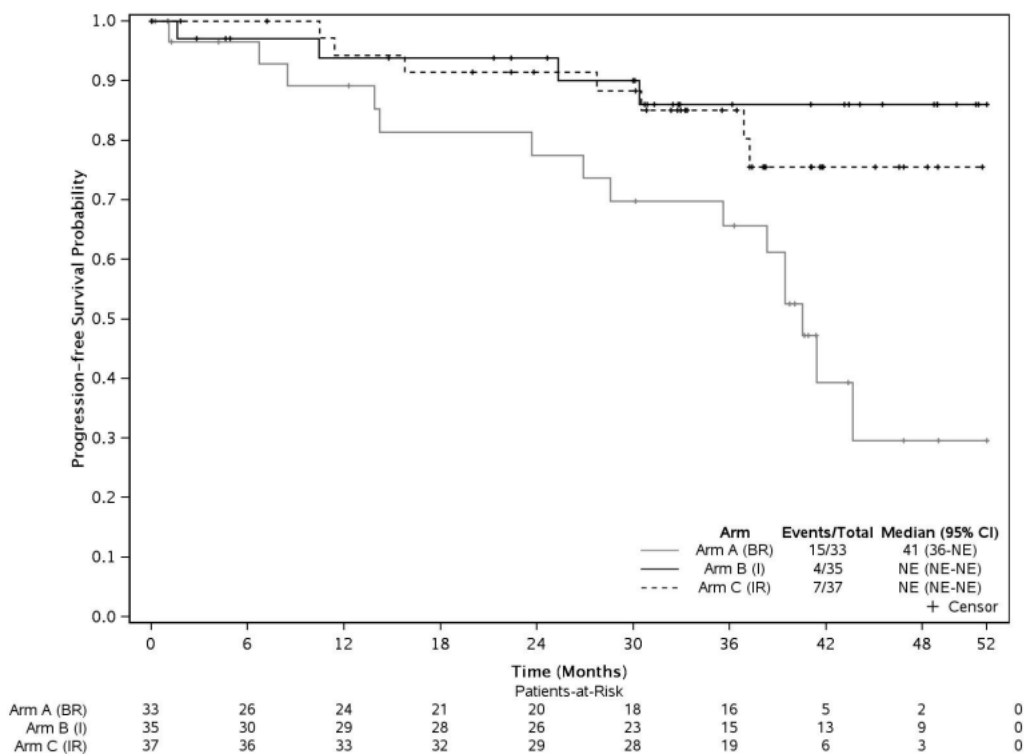
^a For høyrisikopopulasjon med pasienter med enten 17p-delesjon, TP53-mutasjon, 11q-delesjon eller umutert IGHV

^b For pasienter med 11q-delesjon

^c For ibrutinib vs. BR

Forkortelser: BR – bendamustin + rituksimab, HR – hasardratio, KI – konfidensintervall, NA – not applicable, NR – not reported, FCR - fludarabin, syklofosamid og rituksimab

Siden det i ALLIANCE ikke ble rapportert estimerte PFS-verdier for pasientene med 11q-delesjon har vi inkludert Kaplan-Meier-kurvene for denne gruppen under.



Figur 2. Progresjonsfri overlevelse fra Alliance-studien for pasienter med 11q-delesjon. BR - bendamustin+rituksimab, I – ibrutinib, IR - ibrutinib+rituksimab.

2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

De fire kliniske studiene vi har oppsummert over inkluderer pasienter med ulik egnethet for kjemoimmunterapi og subgruppene med 11q-delesjon fra studiene vil derfor samlet kunne anses å være representative for pasientene som er aktuelle for behandling med ibrutinib i konteksten av denne metodevurderingen.

I resultatene fra de kliniske studiene fremgår det at ibrutinib gir vesentlig lenger tid til sykdomsprogresjon (målt som progresjonsfri overlevelse, PFS) enn klorambucilbasert behandling (10, 11), samt noe lengre PFS sammenlignet med BR (9) og FCR (20). Dette gjelder både for pasienter med og uten 11q-delesjon. Selv om det prosentvis var noen færre pasienter med 11q-delesjon som hadde progrediert på behandling med ibrutinib sammenlignet med øvrige ibrutinib-behandlede pasienter i RESONATE-2 og EGOC-1912-studiene, var forskjellene relativt små (hhv. 9 % og 2 %) og ikke statistisk signifikante. Dette ble ikke rapportert i ILLUMINATE og ALLIANCE. Vi mener at resultatene tilsier at pasienter med 11q-delesjon har minst like god effekt av ibrutinibbehandling som øvrige pasienter, men at innsendt dokumentasjon ikke gir grunnlag for å vurdere en ev. mereffekt. Når det gjelder effekt av komparatorer viste Alliance-studien at 11q-pasienter behandlet med BR hadde en noe kortere median PFS enn øvrige pasienter, men forskjellen var liten (41 vs. 43 måneder). For behandling med FCR viste EGOC-1912-studien at færre pasienter med 11q-delesjon hadde progrediert sammenlignet med øvrige pasienter (63 % vs. 73 % etter

36 mnd.). Selv om dette kan tyde på en dårligere effekt av FCR hos pasientene med 11q-delesjon, var det kun 39 pasienter med 11q-delesjon inkludert i studien og det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner. Resultatene fra både RESONATE-2 og iLLUMINATE at pasienter med 11q-delesjon som ble behandlet med klorambucil hadde en kortere PFS enn øvrige klorambucilbehandlede pasienter (Tabell 1).

Selv om det er tendenser til en dårligere effekt av klorambucil og mulig også FCR, er disse mindre relevante behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis i dag. Legemiddelverket vil i tillegg poengtere at resultatene vi har vurdert her baserer seg på analyser av et lavt antall pasienter med 11q-delesjon. I de fire kliniske studiene er det totalt 192 pasienter med 11q-delesjon som har blitt behandlet med ibrutinib monoterapi eller ibrutinib + obinutuzumab, mens antallet pasienter med 11q-delesjon som har blitt behandlet med de ulike komparatorerne i hver av studiene er mellom 22 og 39. Se Tabell 1 for detaljer.

Oppsummert mener Legemiddelverket at resultatene tilsier at pasienter med 11q-delesjon kan vente en minst like god effekt av ibrutinib som øvrige pasienter. Siden KLL-pasienter er en heterogen pasientpopulasjon og subgruppen med 11q-delesjon i de kliniske studiene er liten (15-22 %), gir ikke studiene grunnlag for å beregne et forventet estimat for PFS hos pasienter med 11q-delesjon. Det er likevel vesentlig å trekke frem at pasienter med 11q-delesjon ble fulgt i inntil 6,5 år uten at median PFS ble nådd, dvs. at sykdommen hadde progrediert hos mindre enn halvparten av pasientene ved dette tidspunktet.

3 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket vurderer at det i denne saken er tilstrekkelig å presentere supplerende beregninger til ID2016_002 (13). Beregningene er basert på fremgangsmåten for subgruppen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon som er presentert i Appendiks 2 i ID2019_100 (15). Det er kun beregnet budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnadene i spesialisthelsetjenesten.

Ibrutinib administreres kontinuerlig frem til progresjon og følgelig vil behandlingstiden øke progressivt med behandlingstiden. Kostnadene for venetoklaks + anti-CD20-antistoff tilsvarer omtrent 15 måneder med behandling med ibrutinib. Dersom det, tilsvarende beregningene i ID2016_002, legges til grunn forventet gjennomsnittlig behandlingsvarighet for ibrutinib på 5 år, vil en innføring av ibrutinib føre til en merkostnad sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff på ca. 1,1 millioner NOK per pasient basert på maksimal AUP inkl. mva. Dette forutsetter sammenlignbare kostnader i de påfølgende behandlingslinjene for de to behandlingalternativene. For beregninger basert på LIS-priser vises det til tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp, divisjon Legemidler (LIS).

Mange KLL-pasienter har behov for flere behandlingslinjer, og valg i senere behandlingslinjer kan også påvirke hva som gis til pasienter i første behandlingssomgang. Som konsekvens av beslutning i metodevurderingen ID2018_017 av venetoklaks + rituksimab til behandling av pasienter med KLL som har mottatt minst en tidligere behandling (21), foreligger det en begrensning i behandlingsrekkefølgen av KLL hvor venetoklaks ikke kan gis etter ibrutinib eller andre signalveishemmere. Klinisk betydning av denne begrensningen er drøftet i Appendiks 1. Som det er redegjort for i ID2016_002 er en antagelse om sammenlignbare kostnader i påfølgende behandlingslinjer trolig urimelig, men totalt sett vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlig at ibrutinib vil medføre merkostnader sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff som førstelinjebehandling av KLL for pasienter med 11q-delesjon, basert på dagens LIS-priser for de aktuelle legemidlene.

4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert ibrutinib til tidligere ubehandlede pasienter med kronisk lymfatisk leukemi med 11q-delesjon. Pasientpopulasjonen er avgrenset til pasienter som innehar 11q-delesjon og som ikke har mottatt tidligere behandling.

Legemiddelverket har belyst nytte:

- Siden det ikke foreligger studier som sammenligner ibrutinib mot den komparatoren som er mest relevant for norsk klinisk praksis, venetoklaks + anti-CD20-antistoff, har vi ikke vurdert relativ effekt av ibrutinib, men belyst resultater sammenlignet med kjemoimmunterapi som benyttes til KLL-pasienter uten 11q-delesjon.
- De kliniske studiene viser at ibrutinib gir vesentlig lenger PFS enn klorambucilbasert behandling, samt noe lenger PFS sammenlignet med BR og FCR.
- I de kliniske studiene ble pasienter med 11q-delesjon fulgt i inntil 6,5 år uten at median PFS ble nådd, men studiene viser ikke forskjell i effekten av ibrutinib, BR eller FCR for pasienter med 11q-delesjon sammenlignet med andre pasienter i studiene.
- Pasienter med 11q-delesjon som ble behandlet med klorambucil hadde kortere PFS enn øvrige klorambucilbehandlede pasienter.
- Resultatene baserer seg på analyser av et relativt lavt antall pasienter med 11q-delesjon.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk og budsjettkonsekvenser:

- Ibrutinib administreres kontinuerlig frem til progresjon og følgelig vil behandlingstkostnadene øke progressivt med behandlingstiden.
- Å behandle en pasient i et år basert på anbefalt dosering vil gi en årskostnad på om lag 765 000 NOK basert på maksimal AUP inkl. mva.
- Legemiddelverket har kun gjort en forenklet kostnadssammenligning som viser at kostnadene for venetoklaks + anti-CD20-antistoff tilsvarer omtrent 15 måneder med behandling med ibrutinib.
- Innføring av ibrutinib vil føre til en merkonstad sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff på ca. 1,1 millioner NOK per pasient basert på maksimal AUP inkl. mva.
- Dette forutsetter sammenlignbare kostnader i de påfølgende behandlinglinjene for de to behandlingalternativene.
- Dersom ibrutinib oppnår et maksimalt opptak på 50 % av pasientpopulasjonen, tilsvarende 11 pasienter, gir dette en merkostnad på omtrent 12 millioner NOK (maks. AUP inkl. mva.) versus venetoklaks+ anti-CD20-antistoff i samlede behandlingstkostnader. Budsjettberegningene er forenklete og usikre.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighetsgrad:

- Siden dette er en forenklet metodevurdering, har ikke Legemiddelverket utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Statens legemiddelverk, 08-08-2022

Ida Kommandantvold
fung. enhetsleder

Gudrun Seeberg Boge,
Lise Kristin Bollum
saksutredere

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Imbruvica - authorisation details 2014 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica#authorisation-details-section>].
2. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon I (ID2013_030) 2013 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-i>].
3. European Medicines Agency. Preparatomtale Imbruvica 2014 [updated 25.06.2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf].
4. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IV (ID2016_002) 2016 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-iv>].
5. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon VII (ID2019_026) 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-vii>].
6. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon VIII (ID2020_033) 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-viii>].
7. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IX (ID2020_035) 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-ix>].
8. Nye Metoder. Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon V (ID2019_100) 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-v>].
9. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
10. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):7523-.
11. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
12. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56.
13. Statens legemiddelverk. ID2016_002 Imbruvica til behandling av tidlegare ubehandla KLL. 2022.
14. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36.
15. Statens legemiddelverk. ID2019_100 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidlige ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). 2021 30.04.2021.

16. Barr P, Robak T, Owen CJ, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2016;128(22):234-.
17. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502-10.
18. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-98.
19. Burger JA, Robak T, Demirkan F, Bairey O, Moreno C, Simpson D, et al. Outcomes of First-Line Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) and High-Risk Genomic Features with up to 6.5 Years Follow-up: Integrated Analysis of Two Phase 3 Studies (RESONATE-2 and iLLUMINATE). *Blood*. 2020;136(Supplement 1):25-6.
20. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
21. Nye Metoder. Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon II (ID2018_017) 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-ii>].

APPENDIKS 1

A.1 Budsjettkonsekvenser

I denne saken er det bare levert budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten, og Legemiddelverket mener at denne tilnærmingen er rimelig for å belyse budsjettkonsekvensene av å innføre det aktuelle legemiddelet til pasientgruppen som blir vurdert.

Omtrent samtidig som dokumentasjonen til denne saken ble sendt inn til Legemiddelverket i 2021 ble venetoklaks + anti-CD20-antistoff innført til pasienter med 11q-delesjon. I innsendt dokumentasjon la derfor Janssen-Cilag til grunn at pasienter med 11q-delesjon var aktuelle for behandling med BR, klorambucil + R eller ibrutinib i tillegg til venetoklaks + anti-CD20-antistoff. Siden Legemiddelverket har fått innspill fra kliniker om at det i dag primært er venetoklaks + anti-CD20-antistoff som benyttes til behandling av pasienter med 11q-delesjon, har Legemiddelverket kun utført kostnadsberegninger mot venetoklaks + anti-CD20-antistoff som aktuell komparator.

I dette appendikset blir innsendte estimater fra Janssen-Cilag og Legemiddelverkets forenklede beregninger for pasienter med 11q-delesjon kortfattet presentert. Beregningene er å anse som supplerende til budsjettanalysene utført i metodevurdering ID2016_002 og det vises til denne metodevurderingen for redegjørelse av forutsetninger for beregningene (13). Beregningene tar utgangspunkt i kostnader og fremgangsmåte for subgruppen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon som er presentert i Appendiks 2 i ID2019_100 (15).

A.1.2 Estimer for antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innsendt dokumentasjon har Janssen-Cilag tatt utgangspunkt i at 19 % av pasientene har 11q-delesjon ved oppstart av primærbehandling. Dette er basert på tall fra det svenske kvalitetsregisteret og er den samme forutsetningen som SLV la til grunn i metodevurdering ID2019_100 av venetoklaks + anti-CD20-antistoff (15). Utfra denne forutsetningen har Janssen-Cilag beregnet at 29 pasienter årlig har 11q-delesjon ved oppstart av primærbehandling i Norge.

I innsendt dokumentasjon påpeker Janssen-Cilag at siden KLL-pasienter kan ha flere mutasjoner samtidig vil gruppene som har 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q-delesjon være delvis overlappende. Siden det ikke kan utelukkes at flere av pasientene med 11q-delesjon også har 17p-delesjon og/eller TP53 mutasjon i tillegg, og derfor allerede har tilgang til Imbruvica, mener de at anslaget på 29 pasienter er en overestimering.

Klinikerinnspill tilsier, i samsvar med vurderingen til Janssen-Cilag, at antagelsen om 19 % pasienter med 11q-delesjon alene trolig for høyt, og at ventet forekomst ved behandlingstidspunkt trolig ligger rundt 15 %. Basert på denne vurderingen har vi i de påfølgende beregningene redusert antall pasienter aktuelle for behandling fra 29 til 22.

Når det gjelder markedsopptak har Janssen-Cilag estimert at venetoklaks + anti-CD20-antistoff vil oppnå en markedsandel på 60 % det 5. året etter refusjon hvis Imbruvica ikke blir innført. Hvis Imbruvica innføres, har de antatt at disse 60 % deles likt mellom venetoklaks + anti-CD20-antistoff og Imbruvica. Av øvrige pasienter med 11q-delesjon har Janssen-Cilag lagt til grunn at 75 % får BR og 25 % få klorambucil + rituksimab.

Legemiddelverket mener at markedsopptak og fordeling mellom Ibrutinib og venetoklaksbasert behandling ved en eventuell innføring er et stort usikkerhetsmoment i beregningene. En viktig årsak til

dette er begrensningen som foreligger for bruk av venetoklaks i sekvens etter ibrutinib som konsekvens av beslutning i metodevurderingen ID2018_017 av venetoklaks + rituksimab til behandling av pasienter med KLL som har mottatt minst en tidligere behandling (21). **Tilbakemeldingen fra det kliniske miljøet er at det er av større betydning å gi pasientene mulighet til å kunne behandles med ibrutinib og venetoklaks i sekvens enn hvilken rekkefølge disse legemidlene benyttes i, og det er i tillegg usikkert hvilken sekvensrekkefølge som er mest effektiv (ibrutinib først vs. venetoklaks først).** Dersom begrensningen som hindrer bruk av venetoklaks i sekvens etter ibrutinib blir etterlevd i klinisk praksis, vil en innføring til pasienter med 11q-delesjon i svært liten grad føre til at ibrutinib blir tatt i bruk som førstelinjebehandling. Innføring av ibrutinib vil i så tilfelle medføre få til ingen nye pasienter. **Imidlertid tilsier innspill fra det kliniske miljøet at begrensningen ikke er kjent blant alle norske hematologer** og det er usikkert i hvilken grad begrensningen blir etterlevd i klinisk praksis. Selv om Legemiddelverket kun har fått innspill fra én klinisk ekspert i denne saken og dermed ikke nødvendigvis har en representativ oversikt over behandlingsbildet i øvrige norske helseregionene, medfører uklarhetene knyttet til etterlevelsen av denne begrensningen en så stor usikkerhet for markedsoptaket og fordelingen mellom venetoklaksbasert behandling og ibrutinib at Legemiddelverket mener det ikke er grunnlag for å forutsi hvordan dette vil utvikle seg i de kommende årene. Selv om vi følgelig ikke har grunnlag for å estimere markedsoptak, mener vi likevel at det er relevant å vise hvordan markedsoptak og fordeling mellom venetoklaksbasert behandling og ibrutinib påvirker kostnadene ved en eventuell innføring. Under en forutsetning om at begrensningen referert til over ikke blir fulgt, mener vi at en 50/50-fordeling mellom ibrutinib og venetoklaks + anti-CD20-antistoff over en 5-årsperiode er det maksimale som kan forventes. Gitt forholdene drøftet over anser vi det imidlertid som overveiende sannsynlig at det faktiske opptaket vil være lavere enn dette.

A.1.3 Estimerer av legemiddelkostnad per pasient

Bakgrunn og forutsetninger for beregninger av legemiddelkostnader per pasient er redegjort for i metodevurdering ID2016_002 og er her kun kort oppsummert. Beregningene tar utgangspunkt i maksimal AUP inkl. mva. For beregninger basert på LIS-priser vises det til tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp, divisjon Legemidler (LIS).

Maksimal AUP inkl. mva. for ibrutinib var per juni 2022 19 576,60,- NOK for 28 tabletter à 140 mg. Å behandle en pasient i et år basert på anbefalt dosering vil med denne prisen gi en årskostnad på om lag 765 000 NOK.

I beregningen av gjennomsnittskostnader per pasient har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i analysen innsendt av Janssen-Cilag i ID2016_002. Beregningene tar utgangspunkt i median behandlingsvarighet fra RESONATE-2-studien på 57 måneder. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad for ibrutinib i Legemiddelverkets analyse for pasienter med oppstart måned 1 i år 1 er på om lag 2,2 millioner NOK.

For kostnadsberegninger for venetoklaks + anti-CD20-antistoff har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i beregningene fra ID2019_100. Beregningene er basert på 12 behandlingssykluser av venetoklaks (12 sykluser à 28 dager) og 6 behandlingssykluser av anti-CD20-antistoff ihht. gjeldende behandlingsanbefalinger. Med utgangspunkt i maksimal AUP for Venclyxto i kombinasjon med Gazyvaro

(obinutuzumab) eller Rixathon (rituksimab) per juni 2022 gir dette en gjennomsnittlig behandlingskostnad for venetoklaks + anti-CD20-antistoff på om lag 1,1 millioner NOK per pasient. Alle priser er inkludert mva.

Legemiddelkostnadene for venetoklaks + anti-CD20-antistoff tilsvarer omtrent 15 måneder med behandling med ibrutinib. Sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff tilsier de beregnede gjennomsnittskostnadene per pasient for ibrutinib at en innføring vil medføre en merkostnad på ca. 1,1 million per pasient som behandles basert på maksimal AUP inkl. mva. Med dagens legemiddelpriser vil følgelig innføring av ibrutinib føre til en merkostnad i førstelinje sammenlignet med venetoklaksbasert behandling.

A.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Som en følge av usikkert markedsopptak og at mange pasienter vil ha en behandlingstid med Imbruvica som er lengre enn 5 år, mener Legemiddelverket at vanlige budsjettanalyser med presentasjon av kostnader i et 5-årsperspektiv ikke gir relevant informasjon i denne saken. For å gi et bilde at kostnadene ved innføring av Imbruvica, presenterer vi heller kun samlede legemiddelkostnader for de 22 tidligere ubehandlede KLL-pasientene med 11q-delesjon som er estimert til å trenge behandling årlig, uavhengig av fordeling i tid og akkumulerte kostnader.

De samlede kostnadene for å behandle 22 pasienter med Venclyxto + anti-CD20-antistoff i førstelinje blir med utgangspunktet over omtrent 24 millioner NOK basert på maksimal AUP inkl. mva. Ved å legge et maksimalt opptak på 50 % av pasientpopulasjonen til grunn, har Legemiddelverket beregnet merkostnader basert på at halve pasientpopulasjonen får Imbruvica. Den samlede kostnaden for å behandle 11 pasienter med Imbruvica i førstelinje blir omtrent 24 millioner NOK basert på maksimal AUP inkl. mva. Sammenlignet med situasjonen hvor alle de 22 pasientene får Venclyxto + anti-CD20-antistoff gir dette en merkostnad på omtrent 12 millioner NOK basert på maksimal AUP inkl. mva. Vi påpeker også at det vil være rimelig å trekke fra eventuelle kostnadsbesparelser for påfølgende behandlingslinjer, men Legemiddelverket har ikke blitt presentert for data som kan benyttes til å sammenligne kostnader for Venclyxto versus Imbruvica i påfølgende behandlingslinjer. Som det er redegjort for i ID2016_002 er en antagelse om sammenlignbare kostnader i påfølgende behandlingslinjer trolig urimelig, men totalt sett vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlig at Imbruvica vil medføre merkostnader sammenlignet med Venclyxto + anti-CD20-antistoff som førstelinjebehandling av KLL for pasienter med 11q-delesjon.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Janssen har i denne metodevurderingen levert dokumentasjon for bruken av ibrutinib som førstelinjebehandling av KLL pasienter med 11q-delesjon. 11q-delesjon er en etablert prognostisk faktor i det nasjonale og internasjonale kliniske miljøet, og disse pasientene har til dels dårlig effekt av dagens behandling.

Legemiddelverket skriver at etter innføringen av venetoklaks + anti-CD20-antistoff til denne pasientgruppen er kjemoimmunterapi ikke direkte relevant som komparator. I tråd med Janssen sin tilbakemelding fra ledende nasjonale kliniske eksperter innen feltet rundt i Norge benyttes kjemoterapi som FCR, BR og ChLR også til denne pasientgruppen. Dermed anses effektforskjellen som dokumentert mot kjemoimmunterapi valid i et beslutningsgrunnlag. Avhengig av hvor spreke pasienter er, vil heller ikke alle pasienter tåle V + G, som vist i CLL14, der >20% ikke fullførte behandlingsfasen. Tilsvarende er også vist i Murano studien som benyttet V + R i relapssetting, der >25% ikke fullførte behandlingsfasen. Det samme kan sies for FCR som alternativ, en kraftfull behandling der mange ikke vil kunne tåle de anbefalte 6 syklene for full effekt i første behandlingslinje. Janssen mener da at Ibrutinib og V+G vil kunne gi alle del11q pasienter en god og mer tilpasset behandling

Det er vitenskapelige tydelige forbehold for bruk av anti-CD20 i behandling av KLL i sammenheng med COVID-19 og risiko. Da infeksjonsrisiko fortsatt er reel, også i tiden som kommer, vil dette kunne være en viktig klinisk faktor hos pasienter med komprimert immunsystem, inkludert KLL, og særlig pasienter med raskere progredierende sykdom som del11q.

Beslutningstager bør også være bevisst at det er forskjell i administrasjonsform. Så langt vi kjenner til så innebærer venetoklaks + anti-CD20-antistoff hyppig bruk av innleggelse for å redusere risiko for tumorlysesyndrom, samt at pasienter må til sykehus for å få anti-CD-20 intravenøst. Dette kan føre til at behandlingen ikke når ut til enkelte pasienter som f.eks. på grunn av alder ikke har mulighet til å gjennomføre sykehusbesøk. Ibrutinib på den annen side kan tas hjemmefra.

I beregning av budsjettkonsekvens har Legemiddelverket også valgt å se bort ifra kostnader for påfølgende behandling. Dette til tross for at Legemiddelverket selv mener det urimelig å anta like kostnader i påfølgende behandling. For å belyse de reelle kostnadene ved å innføre ibrutinib må man hensynta kostnaden for påfølgende behandling, nettopp fordi behandling i senere linjer påvirkes av hva pasienter får i førstelinje. En pasient som får ibrutinib i førstelinje vil for eksempel ikke få ibrutinib senere i behandlingsforløpet, mens en pasient som får venetoklaks + anti-CD20-antistoff eller kjemoimmunterapi i førstelinje definitivt vil kunne få ibrutinib i senere linjer i Norge. Innføring av ibrutinib i førstelinje foretrekker bruk i senere linjer og denne effekten vil redusere budsjettkonsekvensen betydelig. Legemiddelverket argumenter med at de ikke har data som kan benyttes til å sammenligne venetoklaks versus ibrutinib i påfølgende behandlingslinjer. Dette mener Janssen ikke er et godt argument for å velge et perspektiv der kostnaden for påfølgende behandling er tatt ut fullstendig, særlig fordi Legemiddelverket også skriver at ønsket fra det kliniske miljøet er å kunne bruke ibrutinib og venetoklaks i sekvens, noe som er et godt grunnlag for en budsjettberegning. Budsjettberegningen Legemiddelverket har gjort kan kun informere beslutningsakerne om hva førstelinjebehandling vil koste isolert sett, men

man kan med sikkerhet si at beregningen er feil ift. informere beslutningstakerne om hva den totale budsjettimplikasjon vil bli for helseforetakene.