

Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID_nr 2019_118: Blinatumomab
(Blincyto) som monoterapi til
behandling av vaksne med
Philadelphiakromosomnegativ
CD19-positiv B-forstadie ALL ved
1. eller 2. fullstendige remisjon
som er MRD-positiv $\geq 0,1$ %

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12-04-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene knytt til systemet kalla «Nye Metodar». Samla skal system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir alvorgrad vurdert. Bevisbyrden knytt til dokumentasjon for effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet ligg alltid hos MT-innehavar for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysingar hos MT-innehavar og gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer analyseresultat og datagrunnlaget MT-innehavar har sendt inn for alle viktige kliniske utfall, ressursbruk og føresetnader for analysen. Legemiddelverket gjer ikkje eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan, ved behov, på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjere eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte–risiko-balansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

I nokre saker er det bestilt ei forenkla metodevurdering, til dømes avgrensa til ei oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader. Rapporten frå Statens legemiddelverk vil i slike tilfelle supplerast med eit prisnotat frå Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er naudsynt.

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til beslutningstakaren, Beslutningsforum, når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål

Forenkla metodevurdering av legemiddelet Blincyto (blinatumomab). Legemiddelverket har laga ei oppsummering av effekt, sikkerheit og ressursbruk ved bruk av Blincyto i tråd med ID2019_118 *Blincyto som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$ og godkjent preparatomtale*. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen.

Bakgrunn

Blincyto er eit legemiddel til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Den generelle kliniske effekten ved behandling av ALL er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyvet. Om lag 2-5 pasientar med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-forstadie ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv er aktuelle for behandling med Blincyto kvart år i Noreg.

Effektdokumentasjon i lys av norsk klinisk praksis

Effekten av Blincyto er vist i to einarma studiar der til saman 137 pasientar med minimal restsjukdom (MRD) over eller lik 0,1 % (MRD-positiv) i første eller andre komplette remisjon etter induksjonsterapi (kjemoterapi) fekk minst ein syklus Blincyto. Tre av fire pasientar nådde målet om MRD-negativitet etter ein behandlingssyklus.

Blincyto er indisert som tilleggsbehandling etter induksjonsterapi. Legemiddelverket har ikkje fått stadfesta behandlingspraksis i norsk klinisk praksis, og har lagt informasjon frå handlingsprogrammet og behandlingsprotokollane NOPHO 2008 og ALLtogether til grunn. Vi har heller ikkje fått innspel på verdien av MRD-negativitet i norsk klinisk praksis, men støttar oss på vurderingane gjort av EMA ved utferding av MT. *Legemiddelverket meiner at effekten av Blincyto på indusering av MRD-negativitet er godt dokumentert.*

Alvorsgrad og helsetap

Legemiddelverket vurderer at akutt lymfoblastisk leukemi er alvorleg.

Alvorsgraden kan påverke om kostnadene blir vurdert å stå i rimelig forhold til nytta av behandlinga. Legemiddelverket har i tråd med bestillinga ikkje berekna absolutt prognosetap (APT) for denne pasientpopulasjonen.

Budsjettkonsekvensar

Legemiddelverket har berekna at budsjettverknaden for sjukehusa ved å ta i bruk blinatumomab ved behandling av ALL vil vere om lag 3,6- 8,8 millionar NOK inkl. mva per år i år fem. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALD	4
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 AKUTT LYMFOLASTISK LEUKEMI.....	8
1.2 BEHANDLING AV MRD-POSITIV B-FORSTADIE PH NEGATIV AKUTT LYMFOLASTISK LEUKEMI	8
1.3 FORMÅL OG RAMME FOR METODEVURDERING	9
1.3.1 <i>Prosjektramme</i>	10
1.3.2 <i>Endringar i ramma for metodevurderinga</i>	10
1.4 BEHANDLING MED BLINATUMOMAB TIL MRD-POSITIV B-FORSTADIE ALL	10
2 INNSENDT DOKUMENTASJON.....	12
2.1 RELATIV EFFEKT OG SIKKERHEIT	12
2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET	13
3 VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJON	14
3.2 INTERVENSJON	16
3.3 KOMPARATOR.....	16
3.4 UTFALL	16
3.4.1 <i>Utfallsmål</i>	16
3.4.2 <i>Effekt og sikkerheit</i>	16
3.4.3 <i>Stamcelletransplantasjon</i>	18
4 HELSEØKONOMISK ANALYSE	20
4.1 LEGEMIDDELVERKETS BEREKNING AV KOSTNADER	20
4.1.1 <i>Direkte kostnader</i>	20
4.1.2 <i>Indirekte kostnader</i>	22
4.2 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	23

5	BUDSJETTKONSEKVENSA	24
	<i>Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett:</i>	24
	<i>Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas totale budsjett:</i>	25
6	DISKUSJON	26
	REFERANSAR	28
	VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	30

LOGG

Bestilling:	<i>ID_nr 2019_118: Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$</i>	
Forslagstillar:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Amgen	
Preparat:	Blincyto	
Virkestoff:	Blinatumomab	
Indikasjon:	Monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$	
MT for indikasjon:	18.01.2019	
ATC-nr:	L01XC19	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-12-2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08-10-2020	
Klinikere kontakta for første gang	<i>Ingen stilte</i>	
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket.	21-12-2020	
Legemiddelverket bedt om ytterlegare dokumentasjon	29-01-2021, 17-03-2021	
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	26-02-2021, 07-04-2021	
Rapport ferdigstilt:	12-04-2021	
Saksbehandlingstid:	187 dagar, der av 49 dagar i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Dette inneber ei reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 138 dagar.	
Saksutreiingar:	Anette Grøvan Tove Ragna Reksten	
Kliniske ekspertar:	Ingen <i>Amgens kliniske ekspert, Petter Quist-Paulsen, har svart ut Legemiddelverkets kommentarar i vedlegg 1</i>	

ORDLISTE

ALL	Akutt lymfoblastisk leukemi
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekas utsalspris
BPC	B-percursor cell/B-forstadiecelle
CD19	Cluster of differentiation 19
CR	complete response/komplett respons
HMAS	Stamcelletransplantasjon
HR	hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MRD	Minmal restsjukdom (minimal residual disease)
MVA	Meirverdiavgift
NOPHO	Nordic society of paediatric haematology and oncology
OS	Totaloverleving
PCR	Polymerasekjedereaksjon
PFS	Progresjonsfri overleving
Ph	Philadelphiakromosom
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R	refraktær eller tilbakevendande
RFS	tilbakefallsfri overleving
SEA	Alvorlege uønskete hendingar
TEAE	Behandlingsrelaterte uønskete hendingar

1 BAKGRUNN

Forenkla metodevurdering av legemiddelet Blincyto (blinatumomab) til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

1.1 AKUTT LYMFOBLASTISK LEUKEMI

Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) er ein blodkreftsjukdom kjenneteikna av at beinmergen frigjer umodne kvite blodceller (blastceller) i blodbana. Desse blastcellene fortrengr andre blodceller og fører slik til anemiar og alvorleg infeksjonsrisiko. WHO klassifiserer tilstandar med over 25 % lymfoblastar i beinmergen som ALL, og deler ALL inn i tre hovudgrupper: Philadelphiakromosom (Ph) positiv, Ph negativ og Burkitt lymfom/leukemi. ALL omfattar ei rekke B- og T-lymfoblastiske leukemiar med ulike genetiske variasjonar (1); ein av desse er CD19-positiv B-forstadie-ALL. Risikofaktorar for ALL inkluderer overvekt, røyking, nedsett immunforsvar, stråling, og tidlegare kjemoterapi. Risikoen for å få ALL er størst hos barn. Kvar år får om lag 25 vaksne pasientar ALL. For aldersgruppa 18 til 45 år med Ph negativ ALL er 5 års overleving rundt 75 %; i eldre pasientar er den noko lågare.

ALL-pasientar delast ved diagnosetidspunkt inn i standardrisk og høgrisk pasientgrupper (2). Sjølv om opp mot 90 % får komplett respons på initial behandling etter diagnose, vil førti til femti prosent av vaksne ALL-pasientar få tilbakevendande eller refraktær sjukdom (3). Tilbakevendande eller refraktær ALL blir oftast definert som funn av meir enn 5 % lymfoblastar i beinmergen, og 80 % opplever tilbakefall medan dei står på konsolideringsterapi. Respons på kjemoterapi og *minimal restsjukdom* (minimal residual disease, MRD) er vesentlege prognostiske faktorar for risiko for tilbakefall (4). Dei viktigaste målingstidspunkta for MRD er dag 29 (etter induksjonsterapi) og dag 70-90 (etter konsolideringsterapi). MRD-nivå under 0,1 % (MRD-negativ) er knytt til redusert risiko for tilbakefall. Ein samheng mellom MRD og forlenga tid til tilbakefall eller totaloverleving er sannsynleggjort men ikkje fastslått (5, 6).

1.2 BEHANDLING AV MRD-POSITIV B-FORSTADIE PH NEGATIV AKUTT LYMFOBLASTISK LEUKEMI

Pasientar som er MRD-positive ($\geq 0,1$ %) har større sjanse for tilbakefall sjølv om komplett respons (CR) er nådd etter induksjonsterapi og konsolideringsterapi. Behandlingsprotokoll er avhengig av om pasienten er klassifisert som høg eller intermediær risiko, og skil seg i tal på og innhald (cytostatika) i behandlingblokker. Protokollen inkluderer induksjonsfase, konsolideringsfase og vedlikehaldsfase. Frå 2019 vil pasientar frå 18 til 45 år følgje den nye, europeiske konsensusprotokollen *ALL Together 1* (7) og pasientar frå 46 til 65 år ein doseredusert NOPHO 2008-protokoll (8). Pasientar som ikkje er aktuelle for stamcelletransplantasjon har oftast nytte av palliativ cytostatikabehandling. Ved residiv er ny remisjon og allogen stamcelletransplantasjon naudsynt for kurasjon. Til pasientar under 25 med CD19-positiv sjukdom som får residiv etter allotransplantasjon er CAR-T-terapi tilrådd. Plassering av blinatumomab i norsk behandlingsspraksis er skissert i Figur 1.

CD 19 pos B-ALL med D29 MRD > 0.1%



1/31/2019

18

Figur 1: Behandlingsalgoritme for pasientar med CD19-positiv ALL og MRD > 0.1 % etter induksjonsterapi (2)

Handlingsprogrammet tilrår i dag ein kur med blinatumumab etter konsolidering 1 (lågrisiko)/blokk B1 (høgrisiko) for pasientar med CD19-positiv sjukdom og sein behandlingsrespons (MRD>0,1 % D29 og MRD<0,1% D79/post-B1) (sjå Figur 1) (2). Positiv MRD etter konsolidering (dag 70-90) er knytt til dårleg prognose og indikasjon for stamcelletransplantasjon. MRD>0,1 % dag 29 og <0,1 % dag 70-90 gir middels prognose, men desse MRD-positive pasientane får ofte seine tilbakefall og berre ca. 50 % overlever 5 år utan nye tilbakefall eller progresjon (upubliserte data frå publikasjonskohort 2 med NOPHO 2008 protokollen (2)). MRD-negativitet er ønskeleg før stamcelletransplantasjon, og handlingsprogrammet tilrår bruk av blinatumomab som bru til transplantasjon. Etersom stamcelletransplantasjon er einaste moglege kurative behandling for refraktær eller tilbakevendande ALL, og fordi blinatumomab i handlingsprogrammet er tilrådd for å oppnå MRD-negativitet for transplantasjon, blir behandlinga omtalt i 3.4.3.

1.3 FORMÅL OG RAMME FOR METODEVURDERING

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerheit og kostnader ved bruk av blinatumomab i tråd med bestilling ID2019_118 *blinatumomab monoterapi til behandling av vaksne pasientar med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-forstadie-ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv ≥0,1 %, og godkjend preparatomtale*. Den generelle kliniske effekten av blinatumomab til behandling av ALL er dokumentert gjennom utføring av marknadsføringsløyve (MT). MT vart utferda i januar 2019 etter ei revurdering. Blinatumomab fekk *orphan status* av EMA i 2009 for behandling av ALL, og aktuell indikasjon fell inn under denne statusen (9).

1.3.1 Prosjektramme

Legemiddelverket vurderte i 2015 blinatumomab til *behandling av vaksne med Philadelphiakromosom-negativ relapserande eller refraktær B-forstadie akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)* (ID2015_013).

Beslutningsforum sa nei til innføring av metoden på bakgrunn av usikre effektdata og høge kostnader (sak 33-2016). I 2017 vart hurtig metodevurdering av blinatumomab som *bru til transplantasjon hos pasientar med avansert B-forstadie akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)* bestilt (ID2017_067), men då denne bestillinga ikkje var i tråd med indikasjonordlyden, vart den re-bestilt som ID2019_118 i desember 2019. Detaljar for metodevurderinga er lista i tabellen under.

Prosjektramme ID2019_118		Løp
Bestilling	Oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader	
PICO		
Populasjon	Vaksne pasientar med Philadelphiakromosom negativ, MRD-positiv BPC ALL i 1. eller 2. komplette respons	
Intervensjon	Blinatumomab	
Komparator	Ikkje relevant – blinatumomab er tilleggsbehandling i gjeldande behandlingsprotokoll	
Utfallsmål	Klinisk effekt	Levert
	EFS	Ja
	OS	Ja
	MRD	Ja
	EQ-5D/EORTC	Nei
Studiedesign	Open, einarma studie	
Modell	Ikkje relevant	

1.3.2 Endringar i ramma for metodevurderinga

Metodevurderinga gjeld ein av dei tre godkjente indikasjonane, og dekker ein av populasjonane der blinatumomab allereie er i bruk på unntaksordning i norsk klinisk praksis. Pasientar som er i 2. komplette remisjon inkluderer MRD-positive pasientar med refraktær eller tilbakevendande sjukdom vurdert i ID2015_013. Den nyaste indikasjonsutvidinga (10) gjeld pasientar med Philadelfiakromosompositiv CD19-positiv B-forstadie ALL med tilbakevendande eller refraktær sjukdom og som har svikta på minst to tyrosinkinasehemmarar; denne indikasjonen er ikkje vurdert i denne metodevurderinga.

Metodevurderinga omfattar heller ikkje bruk av blinatumomab som bru til transplantasjon (ID2017_118), sjå kapittel 3.4.3.

1.4 BEHANDLING MED BLINATUMOMAB TIL MRD-POSITIV B-FORSTADIE ALL

- Indikasjon

Blinatumomab er indisert som monoterapi til behandling av vaksne med Ph-negativ CD19-positiv B-forstadie ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv større eller lik 0,1 %. Blinatumomab er vidare indisert som monoterapi til behandling av vaksne med Ph-negativ CD19-positiv residiverande eller refraktær B-forstadie ALL, og til behandling av pediatriske

pasientar med same diagnose etter å ha mottatt minst to tidlegare behandlingar eller som får tilbakefall etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

- MRD-positivitet

MRD skal stadfestast i ein validert analyse med sensitivitet på minst 10^{-4} . MRD $\geq 10^{-3}$ er definert som MRD-positiv. Testing skal utførast på eit kvalifisert laboratorium kjent med teknikkane (PCR eller flytcytometri) for testing. MRD er eit mål på sjukdomsbyrde og ikkje ein tumormarkør.

- Verknadsmekanisme

Blinatumomab er eit polyklonalt, bispesifikt antistoff som binder spesifikt til CD19 på B-celler og CD3 på T-celler. Blinatumomab aktiverer T-celler og knyt desse til maligne og benigne CD19- positive B-celler; i den cytologiske synapsen som oppstår mellom T-cella og tumorcella blir proteolytiske enzym frigjort og både prolifererande celler og celler i kvilefasen blir drept.

- Administrasjon

Blinatumomab administrerast som ein kontinuerleg intravenøs infusjon over 28 dagar med ein dagleg dose på 28 μg , følgt av to veker behandlingspause. Infusjonsposen må bytast minst kvar 96. time av helsepersonell. Pasientar kan få opptil tre tilleggssyklusar med vedlikehaldsbehandling etter induksjonsbehandling. Sjukehusinnlegging er tilrådd minimum dei tre første dagane i første syklus og dei to første dagane i vidare syklusar.

Infusjon av prednisolon eller deksametason skal administrerast ein time før oppstart med blinatumomab.

- Biverknader

Dei vanlegaste biverknadene inkluderer pyreksi, infusjonsrelaterte reaksjonar, infeksjonar, hovudpine, anemiar, febril nøyropeni, høge leverenzym, insomnia, frysetokter og smerter. Alvorlege biverknader som kan oppstå er infeksjonar, nevrologiske hendingar, nøyropeni/febril nøyropeni cytokinfrigjeringsyndrom og tumorlysesyndrom.

For ytterlegare informasjon om blinatumomab viser vi til preparatomtalen (11).

2 INNSENDT DOKUMENTASJON

2.1 RELATIV EFFEKT OG SIKKERHEIT

Amgen har sendt inn data frå studiane MT103-202 og MT103-203 (Tabell 1); begge desse ligg òg til grunn for marknadsføringsløyvet. For utferding av marknadsføringsløyvet var dessutan ein retrospektiv studie med historiske kontrollar og indirekte samanlikningar innlevert; desse er også inkludert i dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderinga. Systematiske litteratursøk var gjennomført i mai 2017 og oppdatert i juli 2019.

Marknadsføringsløyvet for aktuell indikasjon (monoterapi for behandling av vaksne pasientar med Philadelphiakromosom negativ CD19 positive B-forstadie ALL i 1. eller 2. komplette remisjon med MRD over eller lik 0,1 %) vart utferda 18.01.2019 etter ei revurdering av EMA der mellom anna indikasjonen vart snevra inn til å berre gjelde Ph-negative pasientar (5).

Tabell 1: Oversikt over innsendte studiar

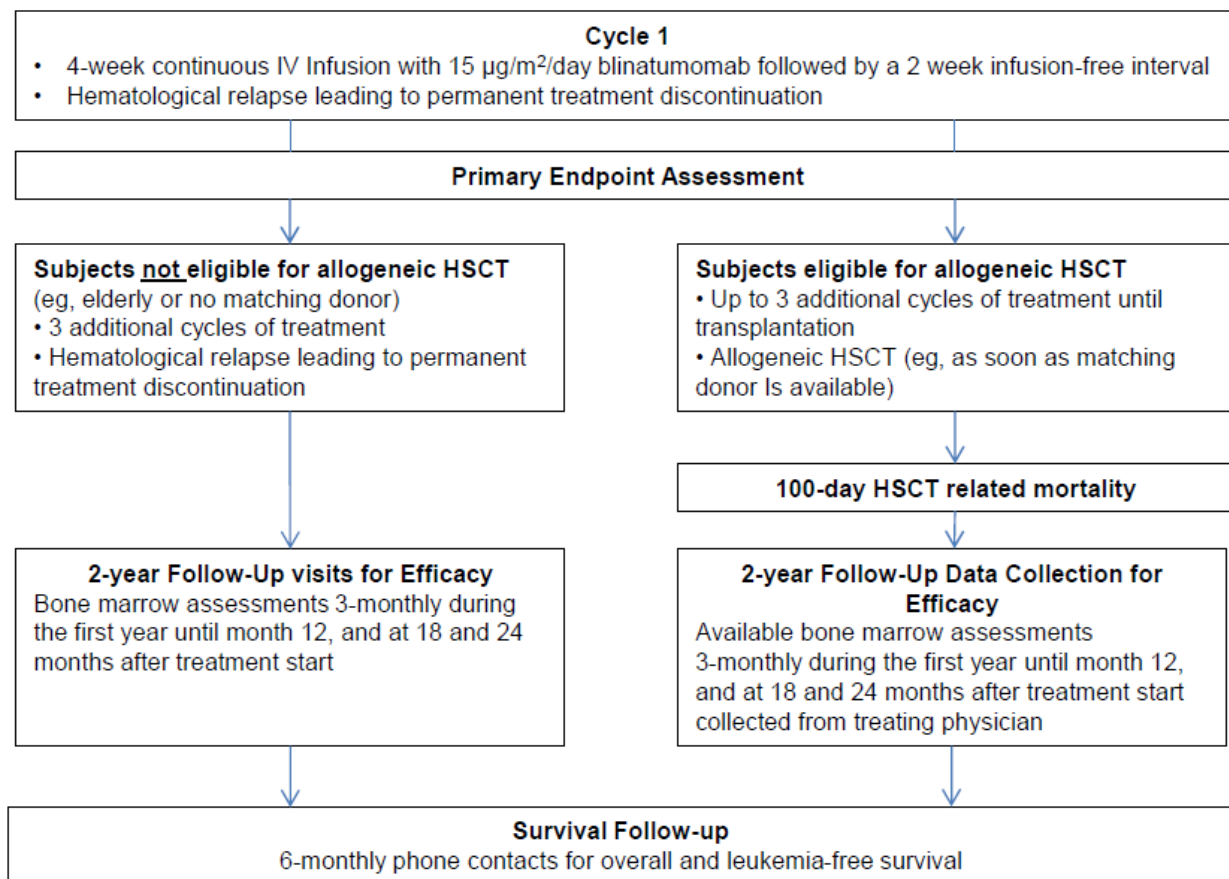
Studie	MT103-202 (12)	MT103-203 (13) BLAST	20120148 (14) (NCT02010931)
Design	Open, einarma, fase 2, multisenter	Open, einarma, fase 2, multisenter	Retrospektiv observasjonsstudie, multisenter (Europa)
Populasjon	Vaksne (n=21) med BCP-ALL i hematologisk CR med MRD ($\geq 1 \times 10^{-4}$ PCR), uavhengig av Ph-status	Vaksne (n=116) med BCP-ALL i hematologisk CR med MRD ($\geq 10^{-3}$) etter minst 3 blokker intensiv kjemoterapi, uavhengig av Ph-status	Vaksne (n=272; ≥ 15 år på diagnosetidspunkt), Ph-negativ ACP-ALL i hematologisk CR etter minst 3 kjemoterapiblokker;
Intervensjon	Binatumomab i inntil 7 syklusar (15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ i 28 dagar følgt av 14 dagar behandlingspause)	Binatumomab i inntil 4 syklusar (15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ i 28 dagar følgt av 14 dagar behandlingspause)	Ingen
Komparator	Ingen	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	MRD-responsrate innan 4 syklusar	Fullstendig MRD-responsrate innan første syklus [§]	RFS
Sekundære utfallsmål	Farmakokinetikk, farmakodynamikk, sikkerheit, tid til MRD progresjon og tilbakefall, MRD-responsrate etter	Hematologisk RFS-rate ved 18 månader i Ph- populasjon, OS, varigheit av remisjon og MRD-respons, sikkerheit, livskvalitet, 100-dagars mortalitetsrate etter HMAS	OS, responsvarigheit

§ Fullstendig MRD-respons: ingen amplifisering med PCR-sensitivitet ved 1×10^{-4} . MRD-respons: inkluderer pasienter med målt MRD $< 10^{-4}$. MRD: positiv når $\geq 1 \times 10^{-4}$ målt med PCR, $\geq 10^{-3}$ målt med flytscyometri, RFS: tilbakefallfri overleving, OS: totaloverleving, HMAS: allogen stamcelletransplantasjon

Det er for tida ei rekke andre studiar i gang for å undersøke og/eller validere effekten av blinatumomab i ulike ALL-populasjonar. Desse inkluderer

- Nydiagnostiserte pasientar med BCR-ABL-negativ ALL ([NCT02003222](#))
- Yngre (<31 år) pasientar med første tilbakefall av B-celle ALL ([NCT02101853](#))
- Eldre pasientar med B-forstadie ALL; dosereduksjonsstudie ([NCT03480438](#))
- Pasientar med MRD-positiv B-forstadie ALL ([NCT03109093](#))
- Post-marketing observasjonsstudie i Europa ([NCT03117621](#))

Studiedesign i hovudstudien BLAST (MT103-203) er vist i Figur 2. Infusjon med 15 µg/m²/dag tilsvarer døgndose på 28 µg.



Figur 2: Studiedesign for BLAST-studien (MT103-203)

2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET

Det vart samla inn data for helserelatert livskvalitet i BLAST-studien (13) men desse er ikkje inkludert i dokumentasjonspakken. Sidan denne metodevurderinga ikkje inneheld ein økonomisk analyse, er dette heller ikkje vurdert som naudsynt.

3 VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON

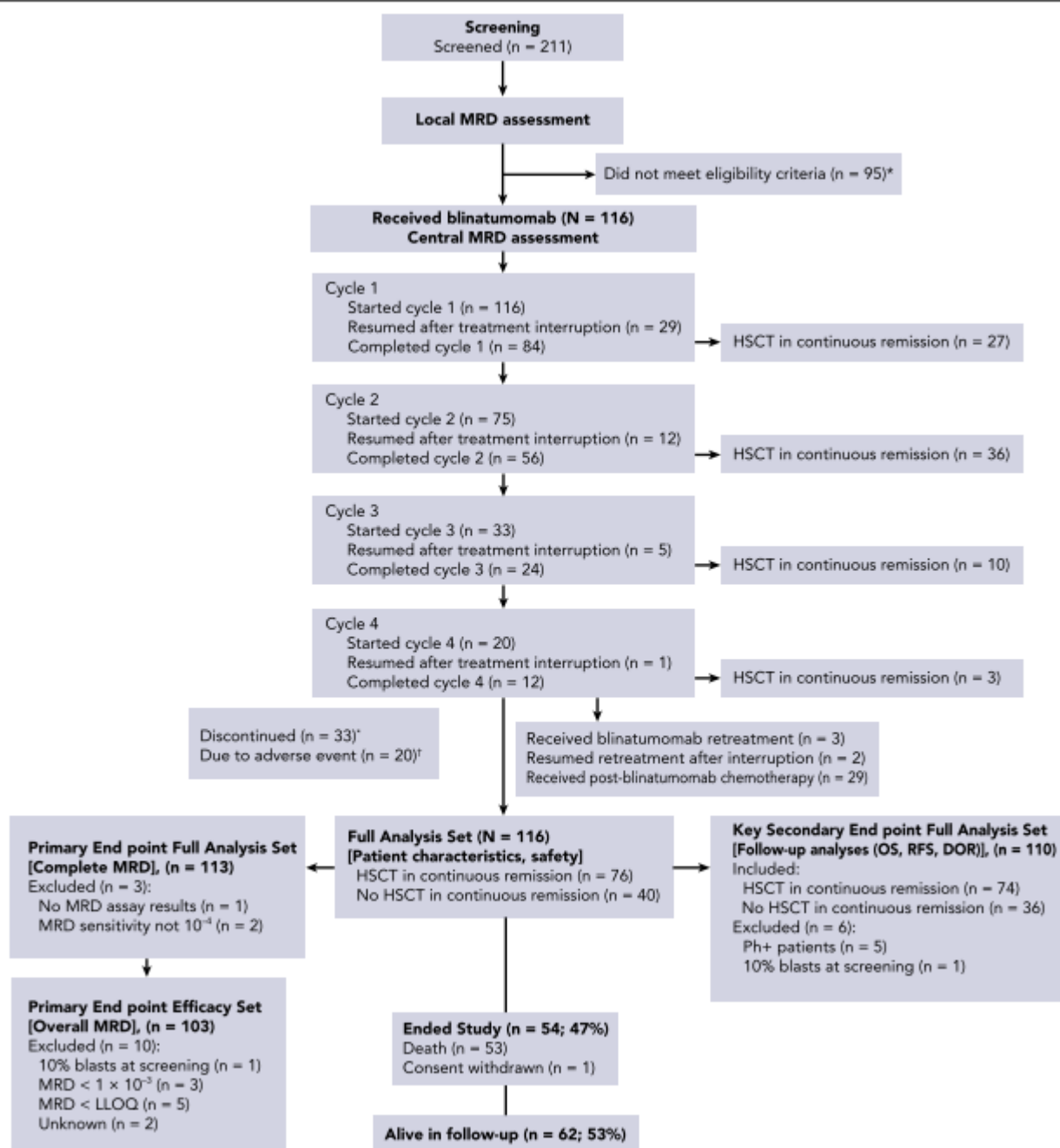
3.1 PASIENTPOPULASJON

Aktuell pasientpopulasjon er vaksne pasientar med Philadelfiakromosom negativ, B-forstadie akutt lymfoblastisk leukemi i første eller andre fullstendige remisjon (CR1 eller CR2) og målbar restsjukdom (MRD-positiv) etter minst tre blokker kjemoterapi. Pasientkarakteristika er presentert i Tabell 2 og pasientgjennomstrøminga er vist i flytskjema i Figur 3.

Tabell 2: Pasientkarakteristika i hovudstudien BLAST (MT103-203) (13)

		FAS ^a N = 116
Menn, n (%)		68 (58.6)
Median alder (min., maks.), år		45.0 (18 til 76)
Snittalder, år (SD)		44.6 (16.4)
Alder, n (%), år	≥ 18 til < 35	36 (31.0)
	≥ 35 til < 55	41 (35.3)
	≥ 55 til < 65	24 (20.7)
	≥ 65	15 (12.9)
Median tid frå sist behandling (min., maks.), månader ^b		1.3 (0 to 45)
Residivhistorikk, n (%)	Pasientar i første CR	75 (64.7)
	Pasientar i andre CR	39 (33.6)
	Pasientar i tredje CR	2 (1.7)
MRD-nivå ved baseline, n (%)	≥ 10 ⁻¹ to < 1	9 (7.8)
	≥ 10 ⁻² to < 10 ⁻¹	45 (38.8)
	≥ 10 ⁻³ to < 10 ⁻²	52 (44.8)
	< 10 ⁻³	3 (2.6)
	Under deteksjonsgrense	5 (4.3)
	Ukjent	2 (1.7)
Philadelphia chromosome negative, n (%)		111 (95.7)

Tre av fire pasientar var i sin første komplette remisjon ved inklusjon i BLAST-studien. Dei fleste pasientane var kvalifisert for stamcelletransplantasjon. Legemiddelverket har ikkje fått svar på kor vidt studiepopulasjonen speglar forventa populasjon i norsk klinisk praksis for denne indikasjonen. Amgen opplyser at median alder i pasientpopulasjonen over 18 år er 38 år, og altså yngre enn i BLAST-studien.



Figur 3: Flytskjema med pasientar og utfall i BLAST-studien (13)

Amgen har med utgangspunkt i ALL-insidens i Noreg berekna at mellom 2 og 5 pasientar er aktuelle for blinatumomab-behandling kvart år. I 2012-2016 fekk 28 pasientar over 20 år diagnosen. Dei fleste pasientane med ALL (ca. 74-93 %) oppnår CR etter førstelinjebehandling med kjemoterapi, og 33-47 % av desse pasientane er MRD-positive. Amgen estimerer derfor følgjande:

- Minimal restsjukdom (MRD) vil bli detektert hos ca. 6 pasientar som oppnår første fullstendige respons (CR1) etter førstelinjebehandling med kjemoterapi

- MRD vil bli detektert hos ca. 1 pasient som får tilbakefall eller får refraktær (R/R) sjukdom og oppnår andregangs CR (CR2).

Amgen forventar at pasientar under 45 år vil motta behandling i tråd med ALLTogether-protokollen (7), og estimerer at om lag 3-4 pasientar vil få behandling med blinatumomab kvart år i Noreg. Dei viser vidare til overslag gitt av klinisk ekspert, som trur at 2-5 pasientar vil motta blinatumomab årleg for denne indikasjonen. Legemiddelverket har ikkje fått dette resonnementet validert av eigne kliniske ekspertar.

3.2 INTERVENSJON

Dosering og behandlingsslengde i studien er dei same som marknadsføringsløyvet er gitt på. I snitt fekk pasientane i studien 1,8 behandlingssyklusar før dei var MRD-negative. Dosejusteringar er mogleg.

3.3 KOMPARATOR

Blinatumomab er indisert som ekstra ledd i dagens behandlingsprotokoll og det er derfor ingen komparator som vil bli foretrekt. I klinisk praksis vil pasientar gå rett til neste behandlingsblokk i relevant behandlingsprotokoll (ulike variantar av NOPHO 2008 eller ALLtogether). Legemiddelverket har ikkje fått dette stadfesta av norske klinikarar.

3.4 UTFALL

3.4.1 Utfallsmål

Hovudstudien MT103-203 er ein open, einarma studie med over 100 pasientar eigna til ei oppsummering av effekt og sikkerheit av blinatumomab. Primært endepunkt var fullstendig MRD-respons innan ein syklus med blinatumomab; sekundære endepunkt inkluderte tilbakefallsrate, tid til tilbakefall, overleving utan tilbakefall (RFS), mortalitet etter allogen stamcelletransplantasjon, og totaloverleving (OS). EMA har i si vurdering før utferding av marknadsføringsløyve kommentert at MRD-respons ikkje er eit validert surrogatendepunkt for direkte klinisk nytte, men MRD-negativitet har likevel stor prognostisk verdi på risiko for tilbakefall. Det er uvisst om blinatumomab-indusert MRD-negativitet i pasientar har same effekt på tilbakefallsrisikoen som i pasientar som oppnår MRD-negativitet etter kjemoterapi. Legemiddelverket har ikkje fått stadfesta korleis det norske fagmiljøet vurderer verdien av MRD-negativitet i denne pasientpopulasjonen. Etersom denne metodevurderinga ikkje inkluderer noko vurdering av relativ effekt, har Legemiddelverket ikkje tatt stilling til dette. I BLAST-studien kunne pasientane gjennomgå allogen stamcelletransplantasjon når som helst etter første syklus. Effekteresultata er sensurert ved stamcelletransplantasjon eller etterfølgande kjemoterapibehandling. Overleving etter transplantasjon er ikkje vurdert i denne oppsummeringa (sjå 3.4.3).

3.4.2 Effekt og sikkerheit

Tre av fire pasientar nådde målet om fullstendig MRD-respons (ingen deteksjon av restsjukdom) etter første behandlingssyklus. Over halvparten av pasientane var tilbakefallsfrie ved 18 månader. Deskriptive

resultat frå MT103-203 er presentert i Tabell 3; 113 pasientar inngjekk i fullt analysesett¹ for primærendepunktet og 110 pasientar for sekundærendepunkta. Det er gjort egne berekningar av sensurert analysesett og analysesett sensurert ved tid for allogen stamcelletransplantasjon eller etterfølgande kjemoterapi.

Tabell 3: Deskriptive resultat med estimatvariasjonar frå MT103-203 – datakutt 2015

	Sensurert ved kjemoterapi/HMAS	Ikkje sensurert
Fullstendig MRD-respons syklus 1	77,9 % (95 % KI 69,1 – 85,1 %)	
Responsvirigheit (månader)	45,0 (95 % KI 6,5 – 45,0)	17,3 (95 % KI 12,6 – 23,3)
RFS (median)	IN (6,3, IN)	18,9 (12,3 – 35,2)
RFS (18 mnd KM-estimat)	54 % (33 %, 70 %)	53 % (44 %, 63 %)
OS (median)	IN (IN, IN)	36,5 (19,2 – IN)
OS (18 mnd KM-estimat)	83 % (55 % - 94 %)	65 % (55 % - 73 %)
Tid til tilbakefall	IN (7,1, IN)	IN (24,3, IN)

IN: ikkje nådd, RFS: tilbakefallsfri overleving, OS: totaloverleving

Oppdaterte analysar sendt til EMA i samband med revurdering for marknadsføringsløyve viste ein median OS etter minimum tre års oppfølgingstid på 33,7 månader (95 % KI: 19,7 – ikkje nådd); ingen nye dødsfall var rapportert mellom 40 og 60 månader, noko som kan tyde på eit platå i totaloverlevinga.

Resultata frå MT103-203 vart samanlikna med historiske kontrollar i tilbøyelegheitsanalysar. Desse viste statistisk signifikant betring i RFS (HR 0,50, 95 % KI: 0,32-0,78) og numerisk betre OS (HR 0,76, 95 % KI: 0,47-1,24) i favør av blinatumomab. Legemiddelverket viser elles til preparatomtalen (11) og EMAs rapport (5) for utfyllande informasjon om resultat frå dei ulike analysane.

Biverknader

Alle pasientane i MT103-202 rapporterte ei eller anna form for uønskte hendingar. Sekstiein prosent opplevde biverknader av minst grad 3; feber, hovudpine, skjelvingar, frostrier, fatigue, kvalme og oppkast var dei vanlegaste. Alvorlege uønskte hendingar (SEA) var rapportert i 63 % av pasientane, og spesielt nevrologiske hendingar (afasi, encefalopati) og infusjonsreaksjonar var hyppige. Nesten ein av fem pasientar avslutta behandling grunna uønskte hendingar. Ei samla oppsummering av uønskte hendingar i MT103-202 og MT103-203 er presentert i Tabell 4.

¹ Fullt analysesett (FAS) i studien inkluderer samtlege 116 pasientar som fekk minst ein infusjon med blinatumomab

Tabell 4: Uønskte hendingar rapportert i dei to studiane MT103-202 og MT103-203

	MT103-202 and MT103-203 (BLAST) (N = 137)
	n (%)
All TEAEs	137 (100.0)
Grade ≥ 3	88 (64.2)
Grade ≥ 4	39 (28.5)
Serious	83 (60.6)
Leading to treatment discontinuation	23 (16.8)
Fatal	2 (1.5)
Treatment-related TEAEs	133 (97.1)
Grade ≥ 3	73 (53.3)
Grade ≥ 4	32 (23.4)
Serious	69 (50.4)
Leading to treatment discontinuation	16 (11.7)
Fatal	1 (0.7)

3.4.3 Stamcelletransplantasjon

Stamcelletransplantasjon er einaste kurative behandling for refraktær eller tilbakevendande ALL og kan vere eit alternativ så lenge sjukdommen med ein ny behandlingsrunde når minst delvis remisjon. For å vere kandidat til stamcelletransplantasjon bør pasienten ha minimal restsjukdom (MRD) under 0,1 % (2). Ein stamcelletransplantasjon er risikofylt og kan medføre komplikasjonar, også død. Fleire faktorar, slik som underliggende sjukdom, type transplantat, alder og generell helsetilstand påverkar risikoen. Nokre pasientar utviklar livstrugande komplikasjonar som krev behandling eller sjukehusinnlegging (2, 15).

I BLAST-studien gjekk 90 av 116 pasientar behandla med minst ein blinatumomab-infusjon vidare til stamcelletransplantasjon. Av desse var 76 pasientar i komplett remisjon på transplantasjonstidspunktet; fleirtalet (n=57) var MRD-negative. Fjorten pasientar hadde hatt eit tilbakefall før stamcelletransplantasjon. Median tid frå første dose blinatumomab til transplantasjon var 3.05 månader (range: 1,21 til 11,31 månader). Pasientane inkludert i studien hadde svært høg risiko for tilbakefall og ville, ifølge EMA (5), i historisk samanheng truleg ikkje ha vore kandidatar for stamcelletransplantasjon. Legemiddelverket har ikkje gjort egne vurderingar av langtidsoverleving etter transplantasjon eller vidare kjemoterapi.

Innføring av blinatumomab for pasientpopulasjonen denne metodevurderinga omfattar vil truleg auke talet på pasientar som oppnår MRD-negativitet og derfor vil vere aktuelle for stamcelletransplantasjon. Handlingsprogrammet tilrår bruk av blinatumomab som bru til transplantasjon for å oppnå MRD negativitet, og viser til 40 % remisjonsrater ved refraktær eller tilbakevendande ALL med blinatumomab i pasientar med manglande respons på kjemoterapi. Blinatumomab har ikkje spesifikk indikasjon som bru til stamcelleterapi og det er følgeleg ikkje levert noko dokumentasjon på denne bruken. Legemiddelverket har i denne metodevurderinga derfor ikkje vurdert korleis langtidsoverleving etter

stamcelletransplantasjon, risiko for komplikasjonar og død vert påverka av bruk av blinatumomab i staden for standarbehandling som bru til stamcelletransplantasjon.

Stamcelletransplantasjonar, både sjølve behandlinga og oppfølginga i etterkant, kan vere svært kostbare. Ifølgje Helsedirektoratet er DRG-finansieringa for ein allogen stamcelletransplantasjon nær 1 million NOK (16). Legemiddelverket har ikkje vurdert korleis ei innføring av blinatumomab vil påverke kostnadsbiletet ved stamcelletransplantasjonar i norsk klinisk praksis.

4 HELSEØKONOMISK ANALYSE

Det er i tråd med bestillinga ikkje levert inn ein helseøkonomisk kostnad –nytteanalyse. Amgen har i staden levert inn forenkla budsjettberekningar.

4.1 LEGEMIDDELVERKETS BEREKNING AV KOSTNADER

4.1.1 Direkte kostnader

Dei direkte kostnadene som Amgen har inkludert er behandlingsskostnader og einsskilde oppfølgingskostnader.

4.1.1.1 Legemiddelkostnader

Ein pakning med blinatumomab kostar 34 277,30 NOK med maksimal AUP inkludert meirverdiavgift (mva.). Pakninga inneheld ein ampulle med 38,5 mikrogram blinatumomab i pulverform samt 5,5 ml væske til stabilisering av infusjonen. Ein ampulle blinatumomab konstituerast med 3 ml vatn, og blir blanda i 250 ml stabilisert infusjonsvæske.

Blinatumomab blir administrert som ein kontinuerleg intravenøs infusjon (11) gitt med infusjonspumpe for nøyaktig dosering. I BLAST -studien fekk pasientane ein konstant dose på 15 µg/m²/dag (tilsvarande den anbefalte dosen på 28 µg/dag) av blinatumomab i alle behandlingssyklusane. Pasientane fekk opptil 4 behandlingssyklusar. Dosejustering var mogleg ved biverknader. Populasjonen som blei behandla inkluderte 116 pasientar som fikk minst éin infusjon med Blinatumomab, og gjennomsnittleg tal på fullførte behandlingssyklusar var 1,8 (område: 1 til 4).

I BLAST-studien nådde 77 % av pasientane målet om MRD-negativitet etter fyrste behandlingssyklus, og i tråd med studieprotokollen fekk framleis MRD-positive pasientar fleire syklusar med blinatumomab (sjå Figur 3 for detaljar). Amgen viser til innspel frå norske klinikarar og hevdar det berre er aktuelt med ein behandlingssyklus i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har ikkje fått dette stadfesta av nokon i fagmiljøet, og tar derfor utgangspunkt i snittet frå BLAST-studien (1,8 syklusar) i våre berekningar av budsjettkonsekvensane. Ei berekning med ein syklus blir vist i ein scenarioanalyse.

Vidare meiner Amgen at det berre går med 21 dosar per syklus. Legemiddelverket kan ikkje sjå at dette har støtte i den tilrådde doseringa i preparatomtalen, og denne dosereduksjonen er heller ikkje grunngeve av Amgen. Ettersom det til kvar ampulle med konstituert blinatumomab vil vere noko svinn og nøyaktig konstituering, blanding og administrering er svært viktig, meiner Legemiddelverket det er rett å leggje til grunn det tal pakningar og den utblanding som er tilrådd i preparatomtalen (11).

I budsjettberekningane inngår derfor ein ampulle blinatumomab per dag i kvar syklus (n=28).

4.1.1.2 Ressursbruk (administrasjon/overvaking/oppfølging)

Administrasjon

I starten av kvar syklus må pasientane vere innlagt i sjukehus. Sjukehusinnlegging er tilrådd minimum dei tre første dagane i første syklus og dei to første dagane i vidare syklusar (11). Ettersom Amgen forventar at pasientar maksimalt får ein syklus, inkluderer dei kostnader for tre dagar innlegging. Kostnaden for

sjukehusinnlegging er sett til 17 854 NOK per døgn, og er henta frå Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (17).

Når pasienten ikkje lengre er innlagd i sjukehus, må infusjonsposen i følge Amgen bytast av helsepersonell kvar tredje dag. Amgen meiner at ein kostnad for ein spesialistkonsultasjon (518 NOK) pluss ein blodprøve (120 NOK), begge henta frå Enhetskostnadsdatabase, er eit godt surrogat for denne kostnaden. Det gir ein total kostnad for byte av infusjonspose på 638 NOK per byte.

Legemiddelverket meiner det er rimeleg at infusjonsposen bytast kvar tredje dag når pasienten oppheld seg utanfor sjukehus. I Enhetskostnadsdatabase finst kostnaden *Administrasjon – Intravenøs* som ligg på 3 039 NOK per administrasjon. Denne er rett nok basert på at pasientane får infusjonen i sjukehus av sjukepleier, og inkluderer mellom anna «tidsbruk for helsepersonell, produksjon på apotek, engangsutstyr og kostnader for tilleggsmedikasjon. Det er antatt overheadkostnader på 25 % som skal dekke andre typer utgifter som ledelse (på flere nivåer), renhold, lokalleie, strøm etc.» (17). Trass i at pasientar som får blinatumomab i nokre tilfelle, der lokale forhold ligg til rette for det, kan få infusjonsposen bytt i heimen, meiner Legemiddelverket at ressursbruken likevel i stor grad vil likne dei som ligg til grunn i *Administrasjon – intravenøs* i Enhetskostnadsdatabase. Dei fleste pasientane vil truleg få infusjonsposen bytta poliklinisk på sjukehus. Vi vel derfor å bruke 3039 NOK som kostnad for bytte av blinatumomab-infusjonen.

Legemiddelverket aksepterer bruk av kostnaden for sjukehusinnlegging på 17 854 NOK per døgn. Ein let likevel merke seg at det jamfør preparatomtalen er *minimum* dei tre første dagane i første syklus og dei to første dagane i vidare syklusar. Ettersom Legemiddelverket ikkje har motteke innspel frå norsk kliniker i metodevurderinga, er det vanskelige å seie kor mange døgn med sjukehusinnlegging som vil gjelde i norsk klinisk praksis. I mangel av ei slik vurdering, bruker vi det oppgitte minimumet i berekningane våre.

Oppfølging/overvaking

Amgen har delt opp kostnader for oppfølging av pasientar etter respons på behandling/MRD-status etter avslutta behandling. Kostnadene er basert på intervju med klinikarar frå UK og er presentert i Tabell 5 som gjennomsnittleg kostnad per pasient per månad.

Tabell 5: Kostnader for oppfølging av pasientar etter behandling med blinatumomab, kjelde Amgen.

Services	No MRD response (patients with MRD)	Costs (No MRD response)	MRD response (patients without MRD)	Costs (MRD response)
Inpatient days	1,75	29 750,0 NOK	0,06	1 020,0 NOK
Outpatient visits				
Haematologist	2	1 404,0 NOK	1,5	1 053,0 NOK
Radiologist	0,417	292,7 NOK	0,25	175,5 NOK
Other specialist	0,5	351,0 NOK	0,25	175,5 NOK
General physician	0,75	388,5 NOK	0,417	216,0 NOK
Total		32.186,2 NOK		2.640,0 NOK

Fordi Legemiddelverket ikkje har fått innspel frå det norske fagmiljøet i denne metodevurderinga, er det uklart om desse kostnadene speglar forventa kostnader i norsk klinisk praksis. Det er òg uklart kor lenge ein eventuelt bør leggja til grunn ein slik forskjell i kostnader mellom pasientar med og utan MRD-respons.

Ei eventuell innføring av blinatumomab til behandling av vaksne med Ph-negativ CD19-positiv B-forstadie ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv vil kanskje påverke kostnadene under den vidare utvikling av sjukdommen, spesielt med tanke på eventuelle stamcelletransplantasjonar. Dette er ikkje vurdert i denne metodevurderinga (sjå kapittel 3.4.3).

Legemiddelverket inkluderer ikkje kostnadene for oppfølging og overvaking, eller eventuelle kostnadsendingar i samband med ein eventuell auke stamcelle transplantasjon i budsjettberekningane.

4.1.1.3 Biverknader

Det er rapportert ein høg grad av behandlingstrengande (\geq grad 3) biverknader i BLAST-studien (61%), sjå kapittel 3.4.2. Amgen legg til grunn at dei fleste av dei uønskte hendingane kjem til i starten av behandlinga og at hendingane vil behandlast på sjukehuset medan pasienten er innlagd. Amgen meiner derfor at kostnadene til behandling av biverknader vil vere dekkja av kostnadene for ei sjukehusinnlegging.

Legemiddelverket vurderer at det er registrert nokså mange biverknader i samband med behandling med blinatumomab, og det er usikkert om alle kostnader vil bli dekkja av kostnaden for sjukehusopphald. Einskilde biverknader kan dessutan potensielt forlenge sjukehusopphaldet og dermed auke denne kostnaden for nokre av pasientane. Legemiddelverket har ikkje fått drøfta desse problemstillingane med norske klinikarar. Erfaringar frå Legemiddelverkets tidlegare metodevurderingar tilseier at kostnader til behandling av biverknader sjeldan påverkar ressursbruken i særleg grad når legemiddelkostnadene er høge. I mangel av innspel frå norsk klinisk praksis godtar Legemiddelverket derfor Amgens føresetnad om at kostnader til behandling av biverknader vil bli dekkja av kostnadene for sjukehusinnlegging ved bruk av blinatumomab til behandling av vaksne med Ph-negativ CD19-positiv B-forstadie ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv.

4.1.2 Indirekte kostnader

Amgen har ikkje levert inn dokumentasjon på indirekte kostnader. Legemiddelverket legg ikkje nokon indirekte kostnader inn i berekningane.

Tabell 6: Kostnader brukt av Legemiddelverket i berekning av budsjettkonsekvensane per pasient per syklus, oppgitt i NOK, maks. AUP inkl. mva.

	Syklus 1	Syklus 2-4
Legemiddelkostnader	959 764 NOK	959 764 NOK
Sjukehusinnlegging	53 562 NOK	35 708 NOK
Administrasjon infusjon	25 325 NOK	26 338 NOK
Totalt	1 038 651 NOK	1 021 810 NOK

4.2 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Ettersom dette er ei forenkla metodevurdering som har som formål å summere opp effekt, sikkerheit og kostnader av blinatumomab, har Legemiddelverket ikkje utført tentative berekningar av alvorsgrad.

I metodevurderinga ID2015_013 gjorde Legemiddelverket forenkla berekningar og rekna ut eit absolutt prognosetap på 42,5 *levår*. Det var i mangel på tilgang til livskvalitetsdata for denne pasientpopulasjonen ikkje mogleg å rekne ut prognosetap i *kvalitetsjusterte levår*. Vi konkluderte med at tilbakevendande eller refraktær BPC ALL er ein svært alvorleg sjukdom, og Ph-negativ CD19-positiv MRD-positiv B-forstadie ALL har liknande alvorsgrad.

5 BUDSJETTKONSEKVENSA

Det forventa talet på pasientar som vil bli behandla med blinatumomab årleg er i følge berekningar gjort av Amgen mellom 2 til 5 pasientar årleg, sjå kapittel 3.1. Blinatumomab er allereie i bruk på unntaksordning i norsk klinisk praksis, og har blitt brukt til om lag 2 pasientar årleg innanfor denne indikasjonen. Unntaksordninga kan normalt berre brukast så lenge eit legemiddel er under metodevurdering. Legemiddelverket legg i budsjettberekningane til grunn at denne ordninga vil opphøre når metodevurderinga blir ferdig (18). Legemiddelverket har ikkje fått innspel frå det norske fagmiljøet på kor mange pasientar ein kan vente vil bli behandla ved ei eventuell innføring av blintaumomab. Erfaring frå tidlegare metodevurderingar tilseier at nokre fleire pasientar vil bli behandla om eit legemiddel blir innført enn ved bruk på unntaksordning.

Legemiddelverket legg derfor til grunn Amgens estimat på 2 til 5 pasientar årleg i sine budsjettberekningar.

År	2022	2023	2024	2025	2026
Tal på pasientar	2 til 5	2 til 5	2 til 5	2 til 5	2 til 5

Budsjettverknaden for år 1-5 etter metodevurderinga er berekna basert på føresetnaden om at metoden blir tilrådd/innført for bruk av dei regionale helseføretaka.

Vi ser derfor på to scenario:

- A) Metoden blir tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikkje tilrådd for bruk.

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadene i scenario A og B.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnader har det blitt estimert at behandling med blinatumomab vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 3,5- 8,6 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Legemiddelverket legg til grunn at det årlege talet på pasientar som bli behandla er stabilt frå år ein. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Tabell 7: Budsjettberekningar for scenario A og B, oppgitt i NOK med maksimal AUP inkludert meirverdiavgift

	År 2022	År 2023	År 2024	År 2025	År 2026
Scenario A	3 455 152 NOK-	3 455 152 NOK-	3 455 152 NOK-	3 455 152 NOK-	3 455 152 NOK-
2-5 pasientar blir behandla med blinatumomab årleg	8 637 880 NOK	8 637 880 NOK	8 637 880 NOK	8 637 880 NOK	8 637 880 NOK
Scenario B –					
Ingen pasientar får behandling med blinatumomab	0	0	0	0	0
Budsjettverknad – Scenario A – scenario B	3 455 152 NOK- 8 637 880 NOK	3 455 152 NOK- 8 637 880 NOK	3 455 152 NOK- 8 637 880 NOK	3 455 152 NOK- 8 637 880 NOK	3 455 152 NOK- 8 637 880 NOK

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas totale budsjett:

Legemiddelverket har berekna at anslå at å behandle aktuelle pasientar med Blincyto (blinatumomab) for denne indikasjonen vil gje ein total årleg budsjettkonsekvens på mellom 3,6- 8,8 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når kostnader til administrasjon og sjukehusinnlegging er inkludert.

Budsjettberekningene er usikre og forenkla.

Scenario med 1 syklus

Tre av fire pasientar nådde målet om MRD-negativitet etter første behandlingssyklus, sjå kapittel 4.1.1.1. Dersom bruk i norsk klinisk praksis vert avgrensa til maksimalt ein behandlingssyklus, vil ei innføring av blinatumomab til den aktuelle indikasjonen ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 1,9- 4,8 millionar NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett.

6 DISKUSJON

Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) er ein svært alvorleg og sjeldan sjukdom. Prognosen er dårleg for pasientar med tilbakefall etter induksjonsbehandling med kjemoterapi, og einaste kurative behandling for desse pasientane er stamcelletransplantasjon. Blinatumomab har marknadsføringsløyve for fleire ALL-indikasjonar, og i denne metodevurderinga har Legemiddelverket summert opp effekt, sikkerheit og kostnader knytt til behandling av Philadelphiakromosom negativ CD19-positiv B-forstadie ALL som etter induksjonsterapi har minimal restsjukdom (MRD-positive) og difor har høgare risiko for tilbakefall.

Legemiddelverket har oppsummert nytte: MRD-negativitet etter avslutta induksjonsterapi er ein viktig prognostisk indikator for risiko for tilbakefall; pasientar med minimal restsjukdom vil få tilbakefall. I den kliniske studien BLAST fekk 116 pasientar inntil fire syklusar med blinatumomab etter avslutta induksjonsterapi; tre av fire pasientar nådde målet om MRD-negativitet etter ein syklus. Effekten på MRD var rask, solid og vedvarande.

Det er ikkje fastslått kor vidt MRD-negativitet i seg sjølv påverkar totaloverleving for desse pasientane, sjølv om dette er vist i pasientar behandla med blinatumomab etter tilbakefall. Ein metaanalyse av over 2000 pasientar med ulike former for ALL viste at pasientar som var MRD-negative hadde signifikant betre tilbakefallsfri overleving (HR 0,28, 95% Bayesian credible interval, 0.24–0.33) og totaloverleving (HR 0,28, 95% Bayesian credible interval, 0.20–0.39), og at 10-års sjukdomsfri overleving var 64 % for pasientar som var MRD-negative mot 21 % for pasientar som var MRD-positive etter standard behandling (4, 6). Det er likevel uvisst om blinatumomab-indusert MRD-negativitet har same prognostiske verdi som MRD-negativitet indusert av kjemoterapi. Legemiddelverket har ikkje fått innspel frå det kliniske fagmiljøet på desse spørsmåla. I handlingsprogrammet (2) er MRD-negativitet lista som eit behandlingsmål før stamcelletransplantasjon og ein kur med blinatumomab er tilrådd for pasientar som er MRD-positive etter standard blokker med kjemoterapi. Legemiddelverket har i tråd med bestillinga ikkje vurdert nytten av blinatumomab som bru til slik behandling.

Legemiddelverket har oppsummert sikkerheit: Sikkerheit ved bruk av blinatumomab er undersøkt i åtte kliniske studiar for ulike ALL-indikasjonar. Nevrologiske hendingar er rapportert oftare i den MRD-positive populasjonen samanlikna med R/R-populasjonen. Insidensen av nevrologiske hendingar og infusjonsreaksjonar var høg og raskt innsettande i den MRD-positive populasjonen, der ein av fem pasientar opplevde alvorlege nevrologiske hendingar[EPAR]. Av uønskte hendingar \geq grad 3, er nøyotropeni (inkludert febril nøyotropeni), feber, leukopeni, auka alaninaminotrasferase (ALT) og tremor mest vanleg (\geq 5 %). Cytokinstorm, cytopeniar og nevrotoksiske hendingar er hendingar av spesiell interesse i blinatumomabprogrammet.

Legemiddelverket har oppsummert ressursbruk: Blinatumomab er ei tilleggsbehandling gitt kontinuerleg over 28 dagar etter induksjonsterapi og konsolideringsterapi, og inneber minst tre dagar innlegging på sjukehus ved oppstart av behandlinga. Ressursbruk er i hovudsak driven av legemiddelkostnaden. Legemiddelverket har berekna at kostnaden for ein syklus, inkludert kostnader til sjukehusopphald og administrasjon av legemidlet, er 1 038 651 NOK per pasient (inkl. mva.); kor mange syklusar ein pasient vil kunne få i norsk klinisk praksis er ukjent. Det er uvisst kor mange pasientar som kvart år vil bli behandla med blinatumomab for å oppnå MRD-negativitet i tråd med indikasjonen, men Legemiddelverket legg

Amgens estimat på 2-5 pasientar til grunn. Dersom vi legg dosering frå BLAST-studien til grunn (1,8 syklusar per pasient) blir den årlege budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetenesta sitt totale budsjett 3,6- 8,8 millionar NOK inkl. mva. Budsjettberekningane er svært forenkla og høgst usikre.

Statens legemiddelverk, 12-04-2021

Elisabeth Bryn
einingsleiar

Saksuttreiarar
Tove Ragna Reksten
Anette Grøvan

REFERANSAR

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 2020. 2020.
3. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA oncology*. 2018;4(10):1413-20.
4. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Gore L, Jorgensen J, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *American journal of hematology*. 2019;94(2):257-65.
5. European Medicines Agency. EPAR - Assessment report - Variation. 2019.
6. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(7):e170580.
7. Mats Heyman, Larry Bacon, André Baruchel MB, Manuel Brito, Jochen, Büchner, Valerie de Haas, Barbara De Moerloose, et al. ALLTogether1 – A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (1-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL). In: Hospital KU, editor. 2020.
8. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(3):606-15.
9. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report (EU/3/09/650). 2019.
10. European Medicines Agency. EPAR - Assessment report - Variation. 2021.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Blincyto (blinatumomab); 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_no.pdf].
12. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2493-8.
13. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-31.
14. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, Bruggemann M, Doubek M, Foà R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2019;24(1):337-48.
15. Carobolante F, Chiaretti S, Skert C, Bassan R. Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. *Therapeutic advances in hematology*. 2020;11:2040620720903531.

16. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering DRG-systemet 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>].
17. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2019 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
18. Nye Metoder. Unntaksordning 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/om-systemet/unntaksordning>].

VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Petter Quist-Paulsen
Avdeling for Blodsykdommer
St Olavs hospital
7006 Trondheim

Trondheim 29/3-2021

Statens Legemiddelverk

Angående: Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta.

ID2019_118: Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av vaksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-forstadie ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv $\geq 0,1$ %

På oppfordring fra Amgen uttaler jeg meg herved om Legemiddelverkets metodevurdering av blinatumomab. Jeg er spesialist i blodsykdommer, har lang klinisk erfaring i behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og har i flere år vært medlem av norsk og nordisk ALL gruppe. Jeg uttaler meg således i egenskap av klinisk ekspert.

Generelle kommentarer

Oppsummert er jeg imponert over kvaliteten i rapporten. Legemiddelverkets framstilling av fagfeltet og blinatumomabs effekter er av akademisk høy kvalitet, og i trå med hvordan jeg og andre klinikere ser på det.

Tillater meg først å komme med noen generelle kommentarer og poengteringer:

Blinatumomab-bruken i Norge vil bli som beskrevet i handlingsprogrammet. Dette programmet er skrevet av norsk ALL-gruppe, som har medlemmer fra alle Universitetssykehusene i Norge. ALL-behandlingen styres av disse Universitetssykehusene, så det er lite sannsynlig at blinatumomab-behandlingen vil foregå på annen måte enn som beskrevet i handlingsprogrammet.

Hvorfor har vi bare anbefalt en syklus per pasient?

For det første har studier vist at man tar ut omtrent 80% av behandlingseffekten etter en syklus. Videre har man sett at hvis man trenger flere enn en syklus er remisjonen mindre verdifull; flere får tidlige tilbakefall. For det andre har vi mest tro på blinatumomab når det gis sammen med øvrig kjemoterapi. Ved å gi mere enn en syklus blinatumomab vil man tape så mye tempo i denne behandlingen at den kan utspille sin rolle (to sykluser vil utsette den øvrige cellegiften med ca 12 uker).

Når det gjelder bivirkninger:

Den mest alvorlige bivirkningen er "cytokine release syndrome (CRS)". Dette oppstår i langt mindre grad når man gir blinatumomab på MRD-indikasjon sammenliknet med relapsert/resistent sykdom der man har større tumor byrde. Halveringstiden til blinatumomab er svært kort, slik at et CRS syndrom som regel går raskt over ved å stoppe infusjonen. Alternativet til blinatumomab vil ofte være intensive kurer med multiple cellegifter (eksempel blokk-kurer). Disse har langt flere og potensielt farligere bivirkninger enn blinatumomab (samlet dødelighet av blokk-kurer for voksne var over 10% i NOPHO 2008 protokollen). Alt i alt ser fagmiljøet på blinatumomab som en skånsom behandling der man får høy effekt i forhold til bivirkningsprofilen. Dette er også grunnen til at observasjonsstudier har vist gunstig effekt av blinatumomab framfor kjemoterapi som bro til transplantasjon; flere når transplantasjon, og i god form. Selve transplantasjonsforløpet tåles også godt etter blinatumomab. Det er også bakgrunnen for at medikamentet prøves ut til eldre med ALL. Et eksempel på sistnevnte er den nylig publiserte studien med kombinasjonen blinatumomab og dasatinib til Philadelphia kromosom positiv ALL der resultatene var oppsiktsvekkende gode ². I en slik populasjon er det vanlig å ha rundt 20% behandlingsrelatert død, mens i denne studien var det bare fire dødsfall totalt der ingen kunne direkte relateres til blinatumomab.

Vår anbefaling er å bare gi blinatumomab til dem med høy risiko for tilbakefall. I praksis er dette dem med positiv MRD etter induksjonen. Disse vil ha over 50% risiko for tilbakefall. Målet med å gi dem blinatumomab er å oppnå høyere kurasjonsrater, og ikke bare livsforlengelse. Vi tror det er sannsynlig at minst en ekstra pasient kan kureres per fem behandlede med blinatumomab. Kostnad per ekstra leveår vil i så fall bli gunstig.

Ønsker også å kommentere at det billigste er å kurere; de som ikke kureres krever oftest omfattende oppfølging og behandling med cellegiftkurer, antibiotikabehandlinger, transfusjoner og lange og hyppige sykehusinnleggelses.

Spesifikke kommentarer

Side 3:

Blinicyto er indisert som tilleggsbehandling etter induksjonsterapi. Legemiddelverket har ikkje fått stadfesta behandlingspraksis i norsk klinisk praksis, og har lagt informasjon frå handlingsprogrammet og behandlingsprotokollane NOPHO 2008 og ALLtogether til grunn. Vi har heller ikkje fått innspel på verdien av MRD-negativitet i norsk klinisk praksis, men støttar oss på vurderingane gjort av EMA ved utferding av MT. Legemiddelverket meiner at effekten av Blinicyto på indusering av MRD-negativitet er godt dokumentert.

Kommentar: Vi bekrefter at blinatumomab er tenkt gitt som tilleggsbehandling til øvrig cellegift som beskrevet i Norsk handlingsprogram. Det er norsk klinisk praksis å vektlegge MRD i stor grad.

Side 15:

² Foa R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med 2020 Oct 22; 383(17): 1613-1623.

Tre av fire pasientar var i sin første komplette remisjon ved inklusjon i BLAST-studien. Dei fleste pasientane var kvalifisert for stamcelletransplantasjon. Legemiddelverket har ikkje fått svar på kor vidt studiepopulasjonen speglar forventa populasjon i norsk klinisk praksis for denne indikasjonen. Amgen opplyser at median alder i pasientpopulasjonen over 18 år er 38 år, og altså yngre enn i BLAST

Kommentar: Norske pasienter 18-45 år vil de neste årene bli behandlet i ALLTogether protokollen. Her vil ikke blinatumomab inngå. Derfor vil blinatumomab bare bli gitt til dem som er eldre enn 45 år, og median alder vil derfor ligge høyere enn i Blast-populasjonen.

Side 17:

Amgen forventar at pasientar under 45 år vil motta behandling i tråd med ALLTogether-protokollen (7), og estimerer at om lag 3-4 pasientar vil få behandling med blinatumomab kvart år i Noreg. Dei viser vidare til overslag gitt av klinisk ekspert, som trur at 2-5 pasientar vil motta blinatumomab årleg for denne indikasjonen. Legemiddelverket har ikkje fått dette resonnementet validert av eigne kliniske ekspertar.

Kommentar: I det siste oppgjorte norske ALL materialet fra 2016 over pasienter diagnostisert i en 8 års periode fra 2008 til 2016 var det 54 pasienter i aldersgruppen 46-65 år. Av disse vil ca 40 ha B-ALL hvorav ca 15 vil være Philadelphia positive, ca 5 vil bli MRD negative etter induksjonen, og ca 5 vil være resistente. Man står da igjen med 15 pasienter over en 8 års periode, altså ca 2 per år. I tillegg til dette vil det kunne bli aktuelt å gi blinatumomab på MRD indikasjon som bro til transplantasjon til 1-2 pasienter per år som er i andre eller senere remisjoner.

I klinisk praksis vil pasientar gå rett til neste behandlingsblokk i relevant behandlingsprotokoll (ulike variantar av NOPHO 2008 eller ALLtogether). Legemiddelverket har ikkje fått dette stadfesta av norske klinikarar.

Kommentar: Dette er korrekt, behandlingen vil bli som i figur 1.

Det er uvisst om blinatumomab-indusert MRD-negativitet i pasientar har same effekt på tilbakefallsrisikoen som i pasientar som oppnår MRD-negativitet etter kjemoterapi. Legemiddelverket har ikkje fått stadfesta korleis det norske fagmiljøet vurderer verdien av MRD-negativitet i denne pasientpopulasjonen.

Kommentar: Det er riktig at det er uvisst om blinatumomab-mediert MRD-negativitet har samme verdi som etter kjemoterapi. Generelt kan man si at en negativ MRD er et første, og helt nødvendig, skritt for å oppnå kurasjon. Men man må følge opp en negativ MRD med multimodal og moderne behandling. Gjør man det, er det ikke holdepunkter fra litteraturen som tilsier at MRD har forskjellig verdi avhengig av hvilke medikamenter man oppnår det på. I Blast studien hadde pasientene først fått multimodal kjemoterapi. Deretter blinatumomab, som for de fleste ble fulgt opp med allogen stamcelletransplantasjon. Om man istedenfor kunne fulgt opp med kjemoterapi eller ingenting (som var tilfelle for en liten andel i studien) er uvisst, og et diskusjonstema i fagmiljøet.

Inntil videre tar vi i Norge ikke sjansen på å la være å transplantere pasienter som er MRD positive dag 70-90 selv om de skulle bli MRD negative etter blinatumomab. Det er bare dem som er MRD positive dag 29 og negative dag 70-90 som skal få blinatumomab uten at man følger opp med allogen transplantasjon. Dette er en gruppe som det ikke har vært tradisjon for å transplantere. Denne gruppen har god prognose hos barn, men dårlig hos voksne. Det er først og fremst denne gruppen som gjør at ALL hos voksne har dårligere prognose enn hos barn. Vi tror blinatumomab kan endre prognosen for denne gruppen.

Side 21:

Amgen viser til innspel frå norske klinikarar og hevdar det berre er aktuelt med ein behandlingssyklus i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har ikkje fått dette stadfesta av nokon i fagmiljøet, og tar derfor utgangspunkt i snittet frå BLAST-studien (1,8 syklusar) i våre berekningar av budsjettkonsekvensane. Ei berekning med ein syklus blir vist i ein scenarioanalyse.

Kommentar: Jeg kan bekrefte at det for de fleste pasientene bare vil bli gitt en syklus slik som angitt i figur 1. For pasienter som får blinatumomab som bro til stamcelletransplantasjon kan det hos enkelte bli aktuelt med to kurer hvis det er ventetid på transplantasjon.

Vidare meiner Amgen at det berre går med 21 dosar per syklus. Legemiddelverket kan ikkje sjå at dette har støtte i den tilrådde doseringa i preparatomtalen, og denne dosereduksjonen er heller ikkje grunngjeve av Amgen. Ettersom det til kvar ampulle med konstituert blinatumomab vil vere noko svinn og nøyaktig konstituering, blanding og administrering er svært viktig, meiner Legemiddelverket det er rett å leggje til grunn det tal pakningar og den utblanding som er tilrådd i preparatomtalen (11).

Kommentar: Ved St Olavs hospital har vi tilrettelagt prosedyren slik at det blir minimalt svinn, men dette vil kunne variere fra sykehus til sykehus, så Legemiddelverkets syn på dette støttes.

Side 23:

Fordi Legemiddelverket ikkje har fått innspel frå det norske fagmiljøet i denne metodevurderinga, er det uklart om desse kostnadene speglar forventa kostnader i norsk klinisk praksis. Det er òg uklart kor lenge ein eventuelt bør leggja til grunn ein slik forskjell i kostnader mellom pasientar med og utan MRD-respons.

Kommentar: Det er vanskelig å anslå kostnad på helsehjelp avhengig av MRD oppnåelse. Generelt kan man si at pasienter med dårlig respons på behandling koster mest; de har flest bivirkninger, flest sykehusinnleggelses, flest transfusjoner osv. Anslaget angitt i tabellen er i så måte ganske nøkternt.

Legemiddelverket vurderer at det er registrert nokså mange bivirknader i samband med behandling med blinatumomab, og det er usikkert om alle kostnader vil bli dekkja av kostnaden for sjukehusopphald. Einskilde bivirknader kan dessutan potensielt forlenge sjukehusopphaldet og dermed auke denne kostnaden for nokre av pasientane. Legemiddelverket har ikkje fått drøfta desse problemstillingane med norske klinikarar. Erfaringar frå Legemiddelverkets tidlegare metodevurderingar tilseier at kostnader til behandling av bivirknader sjeldan påverkar ressursbruken i særleg grad når legemiddelkostnadene er høge. I mangel av innspel frå norsk klinisk praksis godtar Legemiddelverket derfor Amgens føresetnad om

at kostnader til behandling av biverknader vil bli dekket av kostnadene for sjukehusinnlegging ved bruk av blinatumomab til behandling av voksne med Ph-negativ CD19-positiv B-forstadie ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv.

Kommentar: Som nevnt anses blinatumomab som en skånsom behandling. Jeg støtter vurderingen om at "kostnader til behandling av biverknader vil bli dekket av kostnadene for sjukehusinnlegging ved bruk av blinatumomab".

Legemiddelverket har ikkje fått innspel frå det norske fagmiljøet på kor mange pasientar ein kan vente vil bli behandla ved ei eventuell innføring av blinatumomab. Erfaring frå tidlegare metodevurderingar tilseier at nokre fleire pasientar vil bli behandla om eit legemiddel blir innført enn ved bruk på unntaksordning.

Kommentar: Mens ALLTogether pågår vil det være ca 2-4 pasienter per år (se tidligere). Hvis pasienter 18-45 år en gang i framtiden blir aktuelle vil det kunne bli ca 5-7 pasienter per år.

Mvh

Petter Quist-Paulsen