

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2015_010: Ibrutinib (Imbruvica) indikasjon III – til behandling av Waldenströms makroglobulinemi

ID2019_016: Ibrutinib (Imbruvica) indikasjon VI – i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

11-09-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Imbruvica (ibrutinib). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Imbruvica i henhold til to bestillinger, og godkjent preparatomtale. Bestillingene er «ID2015_010 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av Waldenströms makroglobulinemi» og «ID2019_016 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS. Innsendt dokumentasjon består av en oppsummering av effekt og sikkerhet, og en forenklet beregning av budsjettkonsekvenser.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Imbruvica til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM). Den generelle kliniske effekten av Imbruvica (som monoterapi og i kombinasjon med rituksimab) ved behandling av WM er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Imbruvica virker ved å blokkere proteinet «Brutons tyrosinkinase» og er et nytt prinsipp i behandlingen av WM. Imbruvica tas oralt (tabletter).

Om sykdom/tilstand

WM er en kreftsykdom som oppstår i B-lymfocytter. Disse cellene produserer for mye av antistoffet immunglobulin M (IgM), noe som kan gjøre blodet seigt og tyktflytende. Sykdommen utvikler seg langsomt. Gjennomsnittsalder ved diagnose er over 70 år.

Pasientgrunnlag

Hvert år får om lag 100 pasienter diagnosen WM i Norge, og om lag 15 pasienter er aktuelle for behandling med Imbruvica.

Behandling av Waldenströms makroglobulinemi i norsk klinisk praksis

Behandling av WM er beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» fra Helsedirektoratet. WM utvikler seg ofte langsomt, og cirka 50 % av pasientene trenger ikke behandling ved diagnosetidspunktet. Behandling starter først når det kommer plagsomme symptomer, som f.eks. anemi (blodmangel) eller benmargssvikt. Dagens behandling er i hovedsak rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi. En vanlig førstelinjebehandling er BDR (bortezomib, deksametason og rituksimab) eller R-benda (bendamustin og rituksimab). Imbruvica vil trolig være et alternativ i andre- og senere behandlingslinjer.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

For Imbruvica monoterapi er dokumentasjon av effekt og sikkerhet basert på en enarmet, fase II-studie hos 63 tidligere behandlede pasienter med WM (studie 1118E). Om lag 90 % av pasientene responderte¹ på behandlingen med Imbruvica og 54 % av pasientene var i live uten sykdomsprogresjon etter 5 år.

For Imbruvica i kombinasjon med rituksimab er dokumentasjon av effekt og sikkerhet basert på en dobbeltblindet, randomisert, fase III-studie, som sammenlignet Imbruvica + rituksimab med placebo + rituksimab (INNOVATE-studien). I en subgruppe med tidligere behandlede pasienter (N = 82) var det 73 % av pasientene som responderte¹ på behandling med Imbruvica og 20 % som responderte¹ på placebo. Etter 30 måneder var 80 % av pasientene i live uten sykdomsprogresjon i Imbruvica-gruppen sammenlignet med 22 % i placebo-gruppen.

Innsendt dokumentasjon gjør det vanskelig å vurdere effekten av Imbruvica (med eller uten rituksimab) sammenlignet med dagens legemiddelbehandling av WM i Norge uten å gjøre en naiv (ikke-justerte) indirekte sammenligning. Slike naive indirekte sammenligninger medfører mye usikkerhet. Det ville dessuten være utfordrende å gjøre indirekte sammenligninger på grunn av det begrensede evidensgrunnlaget. Det er heller ikke avklart om Imbruvica i kombinasjon med rituksimab er et bedre alternativ enn Imbruvica monoterapi.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene opplevd av mer enn 20 % av pasientene i kliniske studier var diaré, utslett, blødninger, nøytropeni, muskel-skjelettsmerter, kvalme og trombocytopeni. De vanligste grad 3/4-bivirkningene opplevd av mer enn 5 % av pasientene var nøytropeni, pneumoni og trombocytopeni. Det var 5 % av pasientene som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger.

Kostnader

For Imbruvica er legemiddelkostnaden per pasient 1 676 NOK per dag og 612 000 NOK per år (maks AUP uten mva). Med rabattert pris er legemiddelkostnaden [REDACTED] NOK per år (LIS-AUP uten mva). Legemiddelkostnadene per pasient for andre behandlinger av WM som er anbefalt i Handlingsprogrammet er fra 6 200 NOK til 338 000 NOK per år (maks AUP uten mva). For C-BDR er legemiddelkostnaden [REDACTED] NOK per pasient per år med rabatterte priser (LIS-AUP uten mva.).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene som følge av kun legemiddelkostnader ved å ta i bruk Imbruvica ved behandling av WM vil være om lag 33 millioner NOK inkl. mva. i år fem (maks AUP). Ved bruk av rabatterte priser for legemidlene blir budsjettvirkningen [REDACTED] millioner NOK inkl. mva i år fem (LIS-AUP). Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

¹ Respons var definert som ≥ 25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline.

Legemiddelverkets vurdering

Imbruvica har en nytte som overstiger risikoen i behandlingen av WM, og representerer en ny virkningsmekanisme. Basert på tilgjengelige data er det imidlertid ikke mulig å vurdere effekten av Imbruvica sammenlignet med andre legemiddelbehandlinger som er anbefalt i Handlingsprogrammet og som brukes ved WM i Norge i dag. Legemiddelkostnaden for Imbruvica er vesentlig høyere enn for disse andre behandlingalternativene.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING	12
1.2 WALDENSTRÖMS MAKROGLOBULINEMI (WM)	12
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV WALDENSTRÖMS MAKROGLOBULINEMI	13
1.4.1 Behandling med ibrutinib	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	15
1.4.3 Plassering av ibrutinib i behandlingstilbudet.....	15
1.4.4 Komparator.....	16
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON AV EFFEKT OG SIKKERHET	17
2.1 IBRUTINIB MONOTERAPI	17
2.2 IBRUTINIB KOMBINASJONSTERAPI MED RITUKSIMAB	26
2.3 STUDIER SOM PÅGÅR	33
3 KOSTNADER.....	34
3.1 LEGEMIDDELKOSTNAD IBRUTINIB.....	34
3.2 LEGEMIDDELKOSTNAD ANDRE BEHANDLINGSALTERNATIVER	34
3.3 KOSTNADER KNYTTET TIL MONITORERING OG OPPFØLGING AV SYKDOMMEN	35
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	36
4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	36
4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	37
4.3 BUDSJETTVIRKNING	38
5 OPPSUMMERING	40

REFERANSER.....	43
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	46

LOGG

Bestilling:	ID2015_010: Ibrutinib (Imbruvica) indikasjon III - Behandling av Waldenströms makroglobulinemi ID2019_016: Ibrutinib (Imbruvica) indikasjon VI – I kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi	
Forslagstiller:	ID2015_010: St Olavs Hospital ID2019_016: Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS	
Preparat:	Imbruvica	
Virkestoff:	Ibrutinib	
Indikasjon:	Som monoterapi til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi. I kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne med WM.	
ATC-nr:	L01XE27	
Prosess		
	ID2015_010	ID2019_016
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	11-06-2015	05-02-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-03-2020	13-03-2020
Klinikere kontaktet for første gang	03-06-2020	03-06-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	20-04-2020	20-04-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	14-05-2020, 16-06-2020, 08-07-2020	14-05-2020, 16-06-2020, 08-07-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	18-05-2020, 02-06-2020, 16-06-2020, 14-08-2020, 17-08-2020	18-05-2020, 02-06-2020, 16-06-2020, 14-08-2020, 17-08-2020
Rapport ferdigstilt:	11-09-2020	11-09-2020
Saksbehandlingstid:	182 dager hvorav 49 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 133 dager.	
Saksutredere:	Kristie van Lieshout	
Kliniske eksperter:	Harald Jr Holte Geir Erland Tjønnfjord	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis).		

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

AUP	Apotekenes utsalgspris
BDR	Bortezomib, deksametason og rituksimab
BCR	B-celleantigenreseptor
BTK	Brutons tyrosinkinase
C-BDR	Cyklofosfamid, bortezomib, deksametason og rituksimab
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Komplett respons (normalisering av IgM-nivå)
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimensions
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia;
FC	Fludarabin og cyklofosfamid
FCR	Fludarabin, cyklofosfamid og rituksimab
HR	Hasard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
Ibr+RTX	Ibrutinib og rituksimab
IgM	Immunglobulin M
IRC	«Independent review committee»; en uavhengig komité
ITT	«Intention-to-treat»
KI	Konfidens intervall
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LPL	Lymfoplasmacytisk lymfom
MCL	Mantelcellelymfom
MFU	Median oppfølgingstid
MR	Liten respons (≥ 25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline)
MRR	Stor respons rate (CR eller ≥ 50 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline)
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
ORR	Totalrespons (≥ 25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline) som inkluderer: MR, PR, VGPR og CR.
OS	Totaloverlevelse
Pbo+RTX	Placebo og rituksimab
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Delvis respons (≥ 50 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline)
QoL	Quality of life
R-benda	Bendamustin og rituksimab
R-CD	Rituksimab, cyklofosfamid og deksametason

SR	Blodsenkning
TTR	Tid til respons
VGPR	Svært god delvis respons (≥ 90 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline)
WM	Waldenströms makroglobulinemi

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi og kombinasjonsterapi med rituksimab til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi (WM). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av ibrutinib i henhold til to bestillinger: «ID2015_010 Ibrutinib (Imbruvica) – indikasjon III», og «ID2019_016 Ibrutinib (Imbruvica) – indikasjon VI», og godkjent preparatomtale. Bestillingen fra 2015 gjelder ibrutinib som monoterapi, mens bestillingen fra 2019 gjelder ibrutinib i kombinasjon med rituksimab. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag. Den innsendte dokumentasjonen består av en oppsummering av resultater fra kliniske studier, og en forenklet beregning av budsjettkonsekvenser ved å innføre ibrutinib i behandlingen av WM.

Ibrutinib som monoterapi i behandling av WM fikk markedsføringstillatelse (MT) i juli 2015. Bestillerforum bestilte en hurtig metodevurdering (ID2015_010) for denne nye indikasjonen samme år. I januar 2020 ventet Legemiddelverket fortsatt på innsendelse av dokumentasjon fra Janssen-Cilag, og det ble besluttet i Bestillerforum at oppdraget ble opprettholdt, og at det skulle gjøres en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader. Ibrutinib i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne med WM fikk MT i august 2019. Det ble bestilt en forenklet metodevurdering for denne indikasjonen (ID2019_016) også. Janssen-Cilag har i innsendt dokumentasjon levert begge bestillinger i samme dokumentasjonspakke/innsendelse.

1.2 WALDENSTRÖMS MAKROGLOBULINEMI (WM)

WM er en type non-Hodgkin lymfom, en kreftsykdom som oppstår i B-lymfocytter. I WM endrer B-celler seg til maligne B-celler, som fortsetter å dele seg i kloner. Dette skjer primært i benmargen, men også i andre organer med lymfatisk vev (for eksempel i lymfeknuter) (1). Disse klonale cellene produserer for mye av antistoffet immunglobulin M (IgM) (2). Overproduksjonen av IgM fører ofte til hyperviskositet, en tilstand hvor blodet er seigere eller mer tyktflytende enn normalt. Hyperviskositeten fører til at blodet sirkulerer dårlig og at små blodårer kan tilstoppes. I tillegg kan IgM-antistoffet utløse ulike reaksjoner i immunsystemet. Dette fører til skade og inflammasjon (1). WM er vanligvis langsomt voksende og kan bli behandlet som en kronisk sykdom i flere år. Pasientene blir ikke kurert av WM, men de aller fleste pasientene opplever bedring ved behandling. Årsaken til sykdommen er ukjent.

Typiske symptomer er synsforstyrrelse, nedsatt følelse eller nummenhet i føtter og hender, anemi, blødning i hud og slimhinner, infeksjoner, og redusert appetitt og vekttap (3). Det kliniske symptombildet varierer fra person til person (4), og mange pasienter er symptomfrie ved diagnosetidspunktet. WM oppdages ofte tilfeldig ved utredning av høy SR (blodsenkning) eller påvisning av betydelige mengder IgM i blodet (3). For å stille diagnosen gjøres det flere undersøkelser. En blodprøve vil påvise betydelige mengder av IgM antistoffet i blodet, og funn av kreftceller i benmargen, ved hjelp av benmargsbiopsi, vil

bekreftede diagnosen WM. Det gjøres også genetiske undersøkelser for å se om det foreligger mutasjon i MYD88-genet. Dette foreligger hos mer enn 90 % av pasientene med WM (5). Status på MYD88-mutasjonen kan gi nyttig informasjon i tvilstilfeller eller dersom behandling med ibrutinib planlegges da MYD88^{L265P}-mutasjonen er forbundet med høyere respons på ibrutinib (6). Mutert CXCR-4 forekommer hos cirka en tredjedel av pasientene (5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Ifølge kvalitetsregisteret for lymfoide maligniteter får cirka 100 pasienter årlig diagnosen lymfoplasmacytisk lymfom (7). De fleste av disse pasientene har WM. Gjennomsnittsalder ved diagnose er >70 år (3), og insidensen av WM er signifikant høyere hos menn enn hos kvinner (1).

Gjennomsnittsalderen for pasientgruppen i Norge som er aktuell for behandling med ibrutinib er cirka 73-75 år ifølge en kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med. Om lag 15-20 pasienter med WM er aktuelle for behandling med ibrutinib hvert år i Norge. Dette er basert på et estimat av Jens Hammerstrøm, professor og overlege ved St Olavs hospital (8), og input fra klinikere. Klinikere sier imidlertid at de ikke har registre per i dag som gjør det mulig å gi et godt anslag på hvor mange pasienter som kan være aktuelle for de ulike behandlinglinjene. Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter vil forhåpentligvis kunne svare på slike spørsmål i framtiden.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV WALDENSTRÖMS MAKROGLOBULINEMI

1.4.1 Behandling med ibrutinib

- Indikasjon

Monoterapi uten rituksimab

Ibrutinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med WM som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi (9).

Kombinasjonsterapi med rituksimab

Ibrutinib i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med WM (9).

Ibrutinib har også godkjent indikasjon til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og mantelcellelymfom (MCL) (9).

- **Virkningsmekanisme**
Ibrutinib hemmer enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK tilhører Tec-kinasegruppen, og er et viktig signalmolekyl i B-celleantigenreseptor-(BCR) og cytokinreseptorsignalveiene (9). BTK-hemming forhindrer kreftcelle-adhesjon, -migrasjon og -proliferasjon (vekst på grunn av økt antall celler), og fører samtidig til en økning av apoptose (programmert celledød) av kreftcellene (10).
- **Dosering**
Monoterapi uten rituksimab
Hos voksne er anbefalt dose av ibrutinib 420 mg én gang daglig (3 x 140 mg tabletter eller 1 x 420 mg tablett). Ibrutinib gis peroralt og er tilgjengelig i styrker på 140 mg, 280 mg, 420 mg og 560 mg per tablett. Ibrutinib kan tas med eller uten mat, og tablettene skal alltid svelges hele, uten at de tygges eller knuses (9).

Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer den på grunn av bivirkninger. Når symptomene på toksisitet er redusert til grad 1 eller forsvunnet, kan behandling med startdosen gjenopptas. Dersom en slik toksisitet kommer tilbake, bør dosen reduseres med én tablett (140 mg). En ytterligere dosereduksjon på 140 mg kan vurderes ved behov. Behandlingen seponeres dersom toksisiteten vedvarer eller kommer tilbake etter to dosereduksjoner.

Kombinasjonsterapi med rituksimab

Når ibrutinib gis i kombinasjon med rituksimab, anbefales det å gi ibrutinib før rituksimab når de gis på samme dag (9). Anbefalt dosering av rituksimab er ikke beskrevet i preparatomtalen, men forventes å være lik doseringen i de kliniske studiene (375 mg/m² kroppsoverflate i uke 1-4 og 17-20). Anbefalt dosering av ibrutinib er som beskrevet over.

- **Bivirkninger**
Sikkerhetsprofilen ved behandling med ibrutinib er basert på sammenslåtte data fra 1200 pasienter som ble behandlet med ibrutinib i tre fase II-studier og seks fase III-studier og erfaring etter markedsføring. Doseringen av ibrutinib var forskjellige i studiene, med en dose på 560 mg (én gang daglig) ved MCL og 420 mg (én gang daglig) ved KLL og WM. Alle pasientene fikk ibrutinib til sykdomsprogresjon eller til de ikke lenger tolererte behandlingen. De vanligste bivirkningene opplevd av mer enn 20 % av pasientene var diaré, utslett, blødninger, nøyttropeni, muskel-skjelettsmerter, kvalme og trombocytopeni. De vanligste grad 3/4-bivirkningene opplevd av mer enn 5 % av pasientene var nøyttropeni, pneumoni og trombocytopeni (9). Det var 5 % av de 1 200 pasientene som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. Bivirkninger som førte til dosereduksjon forekom hos omtrent 7 % av pasientene.

For utfyllende informasjon om ibrutinib henvises det til preparatomtalen for Imbruvica (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» fra Helsedirektoratet, sist revidert i 2020 (5).

WM har ofte et sakte forløp og cirka 50 % av pasientene trenger ikke behandling ved diagnostidspunktet (3). Handlingsprogrammet anbefaler heller ikke å behandle pasienter uten kliniske manifestasjoner, da dette ikke har vist å gi gevinst (5). Å utsette symptomfrie pasienter for behandling vil potensielt kunne føre til lavere livskvalitet og helse (1). Symptomfrie pasienter observeres derfor inntil en behandlingsindikasjon inntreffer. Behandling bør startes ved symptomgivende anemi eller annen klinisk relevant beinmargssvikt, hyperviskositet (med eller uten retinopati) eller klinisk blødningstendens (5).

Det er anbefalt at behandlingstrengende pasienter får rituksimab-baserte kombinasjonsregimer som førstelinjebehandling da disse foretrekkes framfor ren kjemoterapi, dersom ikke kontraindisert. En kombinasjon av bendamustin og rituksimab (R-benda) gis til pasienter med antatt middels til god behandlingstoleranse, med eller uten nevropati. Alternativt førstelinjeregime er BDR (bortezomib, deksametason og rituksimab), som er særlig egnet hos pasienter uten nevropati dersom raskt IgM-fall er viktig eller ved dårlig benmargstoleranse. Ibrutinib nevnes ikke som mulig førstelinjebehandling i handlingsprogrammet.

Ved god respons på førstelinjebehandling, og en responsvarighet på cirka 2 år eller mer, kan førstelinjebehandlingen gjentas ved tilbakefall. Hvis dette ikke er tilfellet, er det anbefalt å gi et av de regimene man ikke valgte først, eventuelt FC (fludarabin og cyklofosfamid), FCR (FC og rituksimab), eller R-CD (rituksimab, cyklofosfamid og deksametason). Ibrutinib er nevnt som et annet alternativ i andrelinjebehandling.

Hos svært gamle og komorbide pasienter er klorambucil (helst i kombinasjon med rituksimab) et alternativ (5). Ibrutinib i kombinasjon med rituksimab nevnes ikke i handlingsprogrammet. Monoterapi med klorambucil, fludarabin eller rituksimab gir lave responsrater og anbefales ikke i dag (5).

Det foreligger ingen LIS-anbud for WM, men både ibrutinib og rituksimab er med i LIS-anbud for andre sykdomsområder.

1.4.3 Plassering av ibrutinib i behandlingstilbudet

Som angitt i avsnittet over, består anbefalt førstelinjebehandling av rituksimab-baserte kombinasjonsregimer, dersom ikke kontraindisert. Ifølge norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det med dagens kunnskap ikke grunnlag for å endre denne anbefalingen. Ibrutinib som monoterapi vil ifølge dem ha en plass i andre- og senere behandlingslinje(r).

En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at det er et klart behov for et behandlingstilbud til pasienter som har sviktet på eller er refraktære for rituksimab-baserte kombinasjonsregimer, og at

ibrutinib er et godt alternativ til disse pasientene. Dessuten er de fleste WM-pasientene gamle og har ofte komorbiditet slik at annen behandling enn kjemoimmunterapi kan være aktuelt på grunn av intoleranse.

Hvorvidt ibrutinib som kombinasjonsterapi med rituksimab er et bedre alternativ enn ibrutinib monoterapi er uavklart. Noen direkte sammenligning mellom ibrutinib versus ibrutinib + rituksimab ved WM er ikke gjort. En slik sammenligning er derimot gjort ved KLL, og denne studien indikerer at rituksimab ikke gir noen tilleggseffekt (11). En norsk klinisk ekspert, som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er av den grunn skeptisk til om det er grunn til å kombinere ibrutinib med rituksimab i behandlingen av WM. En annen klinisk ekspert, derimot, ville legge rituksimab til ibrutinib (i andre- og senere behandlingslinje(r)) dersom det ikke foreligger rituksimab-refraktær sykdom, basert på erfaring fra fase II-studier av mantelcellelymfom (12) (13).

Ibrutinib er også indisert som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi, men ifølge norske klinikere er det svært få pasienter (<10 %) som ikke kan få kjemoimmunterapi i dag.

Per i dag er det noen få pasienter med WM som får behandling med ibrutinib i norsk klinisk praksis.

1.4.4 Komparator

Basert på Handlingsprogrammet og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter mener Legemiddelverket at ibrutinib mest trolig vil inngå som et alternativ i andre- og senere behandlingslinje(r). Det vil si som et alternativ til rituksimab-baserte kombinasjonsregimer (R-benda, BDR, C-BDR, R-CD, FCR, etc.) dersom ikke kontraindisert. Det vil være disse rituksimab-baserte kombinasjonsregimene som fortrinnsvis vil erstattes av behandling med ibrutinib, og dermed være komparator. Hos svært gamle og komorbide pasienter er klorambucil (helst i kombinasjon med rituksimab) et alternativ. Valg av kombinasjonsbehandling avhenger av en rekke faktorer, herunder tidligere behandling, varighet av respons på tidligere behandling og funksjonsstatus.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON AV EFFEKT OG SIKKERHET

Studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen er de samme som ble brukt for å søke om markedsføringstillatelse (MT). EMA har vurdert at ibrutinib og kombinasjonen av ibrutinib og rituksimab begge gir en nytte som er større enn risikoen ved den aktuelle, godkjente indikasjonen (14). En oppsummering av de aktuelle studier presenteres under.

2.1 IBRUTINIB MONOTERAPI

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for ibrutinib monoterapi:

Tabell 1 Oversikt over PCYC-1118E-studien og INNOVATE-studien arm C.

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
PCYC-1118E Fase II NCT01614821 (15)	Tidligere behandlede pasienter (≥18 år) med WM (N=63)	Ibrutinib (420 mg daglig) (N=63)	-	ORR (som inkluderer MR, PR, VGPR and CR)	MRR, PFS, OS, sikkerhet, TTR, ++
INNOVATE, arm C Fase III NCT02165397 (16)	Pasienter med WM som var refraktære ved siste rituksimab- baserte behandling (≥18 år) (N=31)	Ibrutinib (420 mg daglig) (N=31)	-	PFS	ORR, OS, sikkerhet, QoL, ++

ORR: totalrespons (≥25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline) som inkluderer:

- MR: liten respons (≥25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline)
- PR: delvis respons (≥50 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline)
- VGPR: svært god delvis respons (≥90 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline)
- CR: komplett respons (normalisering av IgM-nivå).

MRR: stor respons rate (CR eller ≥50 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline). TTR: tid til respons. PFS: progresjonsfri overlevelse. OS: totaloverlevelse.

- **PCYC-118E studie**

PCYC-1118E (1118E) var en prospektiv, multisenter, åpen, fase II-studie hvor behandling med ibrutinib ble undersøkt i en populasjon av tidligere behandlede WM pasienter. 1118E-studien ble utført på tre sentre i USA mellom mai 2012 og desember 2014. Studien inkluderte 63 pasienter som mottok en daglig dose ibrutinib på 420 mg frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosejustering ved toksisitet var tillatt. Doseringen er i henhold til godkjent preparatomtale (9). Studien hadde ingen kontrollarm.

Det primære endepunktet i denne studien var utprøvers vurdering av totalrespons (ORR). ORR ble vurdert ved bruk av kriterier fra *the Third International Workshop of WM* (17).

Baseline pasientkarakteristika er vist i tabell 2. Halvparten av pasientene (49,2 %) var ≥ 65 år ved baseline, og 76,2 % var menn (18). I tillegg hadde 56 pasienter (89 %) MYD88^{L265P}-mutasjonen, og 21 pasienter (34 %) CXCR4^{WHIM}-mutasjonen. Av de inkluderte pasientene var 25 pasienter (40 %) refraktære for den siste mottatte behandlingen. Median antall tidligere behandlinger var 2 (1-9) (15).

Tabell 2 Pasientkarakteristika ved baseline, 1118E-studien. Kilde: (15).

Characteristic	Patients (N=63)
Median age (range) — yr	63 (44–86)
Sex — no.	
Male	48
Female	15
Median time from diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia (range) — mo	76 (6–340)
Previous therapy for Waldenström's macroglobulinemia	
Median no. of previous treatment regimens (range)	2 (1–9)
Type of therapy — no. (%)	
Monoclonal antibody	57 (90)
Glucocorticoid	42 (67)
Proteasome inhibitor	33 (52)
Alkylator	32 (51)
Nucleoside analogue	15 (24)
MTOR inhibitor	13 (21)
Immunomodulator	7 (11)
Anthracycline	7 (11)
Autologous transplantation	4 (6)
Other, including experimental therapy	13 (21)
Disease refractory to most recent regimen	25 (40)
Waldenström's macroglobulinemia IPSS score — no. (%)†	
Low	14 (22)
Intermediate	27 (43)
High	22 (35)
Serum antibody levels	
IgM	
Median (range) — mg/dl	3520 (724–8390)
>4000 mg/dl — no. (%)	26 (41)
Median IgA (range) — mg/dl	26 (0–125)
Median IgG (range) — mg/dl	381 (49–2770)
Median absolute neutrophil count (range) — per mm ³	3.18 (1.14–10.97)
Hemoglobin level	
Median (range) — g/dl	10.5 (8.2–13.8)
<11 g/dl — no. (%)	37 (59)
<10 g/dl — no. (%)	25 (40)
Median hematocrit (range) — (%)	30.8 (24.5–41.5)
Platelet count	
Median (range) — per mm ³	214,000 (24,000–459,000)
<100,000/mm ³ — no. (%)	7 (11)
Serum β_2 -microglobulin	
Median (range) — mg/liter	3.9 (1.3–14.2)
>3 mg/liter — no. (%)	45 (71)
>3.5 mg/liter — no. (%)	35 (56)
Adenopathy ≥ 1.5 cm — no. (%)	37 (59)
Splenomegaly ≥ 15 cm — no. (%)	7 (11)
Median bone marrow involvement (range) — %	60 (3–95)

* IPSS denotes International Prognostic Scoring System, and mTOR mammalian target of rapamycin.

† The Waldenström's macroglobulinemia International Prognostic Scoring System (IPSS) to assess the risk of death is based on five adverse covariates: advanced age (>65 years), a hemoglobin level of 11.5 g per deciliter or more, a platelet count of 100,000 per cubic millimeter or less, a β_2 -microglobulin level higher than 3 mg per liter, and a serum monoclonal protein concentration higher than 7.0 g per deciliter. Low-risk patients do not have advanced age and have either no adverse covariates or one adverse covariate, intermediate-risk patients have two adverse covariates or only advanced age, and high-risk patients have more than two adverse covariates.

Legemiddelverket presenterer resultater fra endelig datakutt, datakutt 2 med median oppfølgingstid (MFU) på 60 måneder.

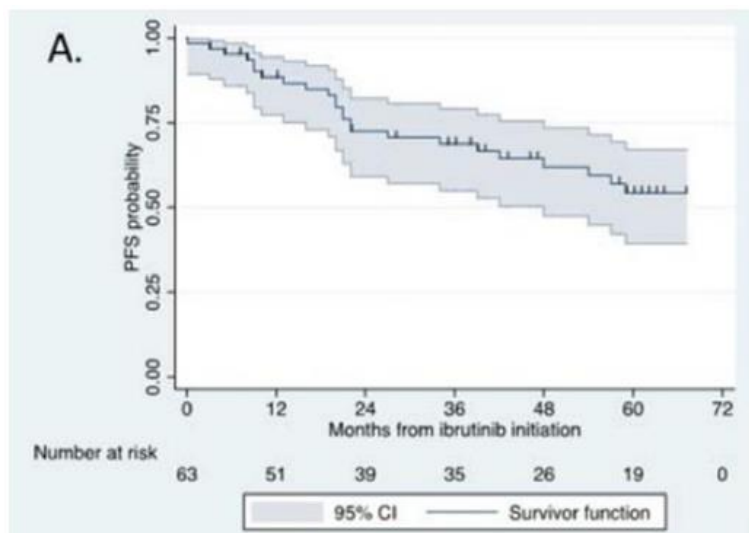
Måling av respons på ibrutinib tar utgangspunkt i en prosentvis reduksjon i IgM-nivå i blodet fra baseline. ORR, for eksempel, er definert som ≥ 25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline. Median IgM-nivå i blodet var 3520 mg/dL (724-8390) ved baseline, og falt til 880 mg/dL på tidspunktet med beste respons ($p < 0,001$) (15). Ibrutinib førte til en ORR og MRR på henholdsvis 90,4 % og 77,7 %, se tabell 3. Median behandlingsvarighet på dette tidspunktet var 46 måneder. Median tid til en liten respons eller bedre var 1 måned (1,0-22,5) (19). Subgruppeanalyser viser at pasienter med MYD88^{L265P}CXCR4^{WT} genotypen hadde de høyeste ORR og MRR.

Tabell 3 Respons på ibrutinib, vurdert av utprøvere. 1118E-studien. Endelige resultater. Datakutt 2 (MFU på 60 måneder). Kilde: (19).

	All Patients* (n=63)	MYD88 ^{MUT} CXCR4 ^{WT} (n=36)	MYD88 ^{MUT} CXCR4 ^{Mut} (n=22)	MYD88 ^{WT} CXCR4 ^{WT} (n=4)	P-value
Overall Responses (%)	90.4	100	86.4	50.0	<0.001
Major Responses (%)	77.7	97.2	63.6	0	<0.001
VGPR (%)	28.6	44.4	9.1	0	<0.001
Median Time to Minor Response or better (months)	1.0 (range 1.0-22.5)	1.0 (range 1.0-15)	1.0 (range 1.0-22.5)	1.0	0.10
Median Time to Major Response (months)	2.0 (range 1.0-49)	2.0 (range 1.0-49)	6.0 (range 1.0-40)	N/A	0.05

Overall responses: totalrespons (≥ 25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline). Major responses: stor respons rate (komplett respons (CR) eller ≥ 50 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline). VGPR: svært god delvis respons (≥ 90 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline).

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var et sekundært utfallsmål. Oppfølgingsdata etter 5 år (60 måneder) viser en PFS rate på 54 %, hvor median PFS ennå ikke var nådd (se figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for PFS, vurdert av utprøvere. 1118E-studien. Endelige resultater. Datakutt 2 (MFU på 60 måneder). Kilde: (19).

Resultater for totaloverlevelse (OS) viser at etter to år var 60 av 63 pasienter i live. Dette gir en OS rate på 95,2 % (95 % KI: 86-98,4 %) (15). Videre oppfølging viste en OS rate på 87 % etter 5 år (19).

De vanligste bivirkningene (grad 2-4) ved median behandlingsvarighet på 19,1 måneder var nøytropeni (22 %), trombocytopeni (14 %), pneumoni (8 %) og anemi (6 %). Nøytropeni og trombocytopeni var de vanligste grad 4 bivirkningene og ble rapportert av henholdsvis 5 % og 3 % av pasientene (15). Sikkerhetsdata ved datakutt 2 (MFU på 60 måneder) viser en minimal økning i antall nye hendelser (19).

For resultatene til de sekundære utfallsmålene som ikke har blitt presentert her henvises det til clinicaltrials.gov (18) eller EPAR - Assessment Report - Variation - Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0001 (20).

- **iNOVATE delstudie (arm C i iNOVATE-studien)**

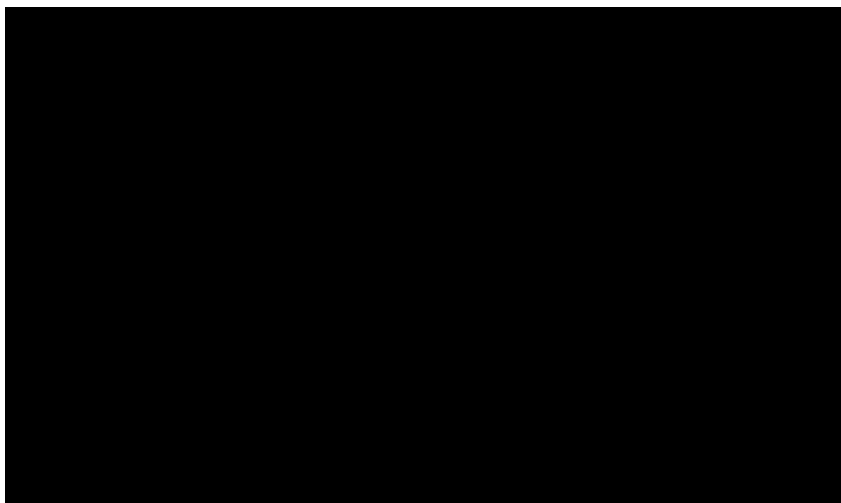
I tillegg er data fra en åpen delstudie, som var behandlingsarm C i iNOVATE-studien, av relevans når det gjelder indikasjonen av ibrutinib som monoterapi. Delstudien inkluderte 31 pasienter som var refraktære ved siste rituksimab-baserte behandling, og som derfor ikke var egnet for randomisering i iNOVATE-studien. Pasientene var refraktære for rituksimab dersom de hadde opplevd tilbakefall innen 12 måneder, eller ikke oppnådde MR (≥ 25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline), ved siste rituksimab-baserte behandling (21). Pasientene fikk ibrutinib administrert i henhold til godkjent preparatomtale (9). Ibrutinib ble gitt oralt, 420 mg/dag med mindre pasientene fikk tilbakefall, alvorlige bivirkninger eller samtykke ble trukket tilbake (21). iNOVATE-studien beskrives mer detaljert i kapittel 2.1.2.

Det primære endepunktet i denne studien var utprøvers vurdering av PFS, som var definert som tid fra behandlingsstart til sykdomsprogresjon eller død (21). Respons, vurdert av utprøvere, ble vurdert ved bruk av kriterier fra *the Sixth International Workshop of WM* (22).

Pasientkarakteristika ved baseline i iNOVATE delstudien var:

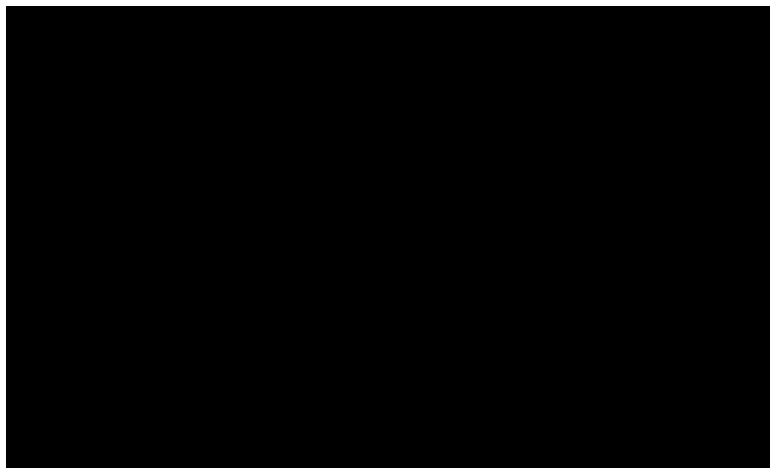
- Median alder på 67 år (58-74 år), og 11 pasienter (35 %) var ≥ 70 år
- 24 pasienter (78 %) hadde MYD88^{L265P}-mutasjonen
- 7 pasienter (23 %) hadde CXCR4^{WHIM}-mutasjonen
- Median antall tidligere behandlinger var 4 (1-7 behandlinger)
- Den siste mottatte behandlingen bestod av:
 - o Rituksimab som monoterapi for 6 pasienter (19 %)
 - o Annen type monoterapi for 4 pasienter (12 %)
 - o Kombinasjonsterapi med rituksimab for 12 pasienter (39 %)
 - o Kombinasjonsterapi uten rituksimab for 9 pasienter (29 %) (9, 21).

Ved en MFU på 42,2 måneder var median behandlingsvarighet 37 måneder, og 52 % av pasientene fikk fortsatt behandling med ibrutinib (23). Oppfølgingsdata viser en PFS rate på 61 % etter 3 år (36 måneder), og på cirka [redacted], se figur 2.



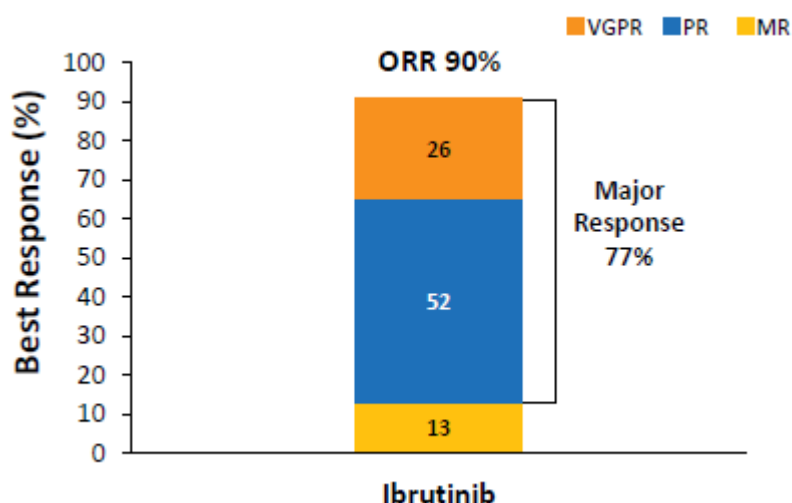
Figur 2 Kaplan-Meier-kurve for PFS, vurdert av utprøvere. iNOVATE-delstudien (behandlingsarm C). (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Kaplan-Meier kurven for OS (figur 3) viser at median OS ennå ikke hadde blitt nådd. OS etter 3 år (36 måneder) var på 84 % (23). [redacted]



Figur 3 Kaplan-Meier-urve for OS, vurdert av utprøvere. i INNOVATE-delstudien (behandlingsarm C). (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Respons på ibrutinib ved en MFU på 42,2 måneder er vist i figur 4. Andelen pasienter med MR var 13 %, andelen pasienter med PR var 52 %, og andelen pasienter med VGPR var 26 % (23). Dette fører til en MRR på 77 %, og en ORR på 90 % (23). Median IgM-nivå i blodet var 3 830 mg/dL (740-10 700) ved baseline (24). Median tid til en PR (≥ 50 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline) eller bedre var 1,79 måneder (0,95-2,00 måneder).



Figur 4 Respons på ibrutinib, vurdert av utprøvere. i INNOVATE-delstudien (behandlingsarm C). MFU på 42,2 måneder. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) ble målt med FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia; kreftspesifikt instrument som fokuserer på anemi-relaterte symptomer), EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimensions; generisk instrument), og FACIT-Fatigue Scale (instrument som fokuserer på

fatigue-relaterte symptomer) (25). Pasientene besvarte spørreskjemaene ved baseline, og hver 4. uke de første 6 månedene, hver 8. uke i måned 7-10, og deretter hver 16. uke til sykdomsprogresjon, død eller studieslutt (22). FACIT-Fatigue Scale score var et sekundært utfallsmål som ble definert som andel pasienter med en økning på ≥ 3 poeng ved uke 25 i forhold til baseline (25). En økning på ≥ 3 poeng kan anses som en klinisk meningsfull forbedring (26). Det var 87,1 % av pasientene som opplevde en økning på ≥ 3 poeng sammenlignet med baseline. Både FACT-An- og EQ-5D-5L-score var eksplorative utfallsmål. For begge spørreskjemaene ble en klinisk meningsfull forbedring i forhold til baseline observert ved alle post-baseline målingene (21).

Blant delstudiets populasjon ble det observert bivirkninger (grad 1-4) hos 97 % av pasientene. De vanligste bivirkningene var diaré (grad 1-2: 36 %, grad 3: 6 %), ryggsmertor (grad 1-2: 23 %) og økt tendens til å få blåmerker (grad 1-2: 23 %). Bivirkninger av grad 3 eller 4 forekom hos 20 pasienter (65 %), hvorav 2 pasienter opplevde en grad 4 bivirkning. De vanligste grad 3 eller 4 bivirkningene var nøyotropeni (13 %), høyt blodtrykk (10 %), anemi (6 %), trombocytopeni (6 %) og diaré (6 %) (21).

For resultatene til de sekundære- og eksplorative utfallsmålene som ikke har blitt presentert her henvises det til EPAR - Assessment Report – Variation – Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0046 (27).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

- **PCYC-118E studie**

1118E-studien er en åpen fase-II studie uten kontrollarm. Denne studien lå til grunn for markedsføringstillatelsen til ibrutinib som monoterapi ved WM. EMA vurderte at ibrutinib har en nytte som er større enn risikoen i behandlingen av WM (20). Det er benyttet anerkjente og relevante endepunkter for effekt og sikkerhet. Respons er et klinisk relevant utfallsmål fordi et lavere IgM-nivå vil bedre de kliniske manifestasjonene og føre til en lavere sykdomsbyrde (5). I tillegg er respons spesielt viktig for tidligere behandlede pasienter. Pasienter som oppnår god respons og forlenget tid til tilbakefall vil ha flere påfølgende behandlingsalternativer enn pasienter som oppnår en dårligere respons og opplever tidlige tilbakefall (5).

Det enarmede studiedesignet gjør det derimot vanskelig å etablere relativ effekt av ibrutinib sammenlignet med dagens behandling i Norge. Jansen-Cilag har presentert noe data på PFS og OS ved forskjellige behandlingsregimer, men påpeker at slike naive (ikke-justerte) indirekte sammenligninger medfører mye usikkerhet, og at resultatene må tolkes med forsiktighet. Legemiddelverket er enig i dette, og siden dette er en forenklet vurdering (løp D) har Legemiddelverket ikke vurdert den relative effekten av ibrutinib sammenlignet med dagens praksis.

Legemiddelverket mener i tillegg at det generelt er svært problematisk å tolke effektstørrelser uten komparator. Det er viktig å være oppmerksom på at studiedesignet kan ha ført til noe bias (systematisk skjevhet). Det er en stor risiko for bias ved enarmede studier på grunn av fravær av en kontrollgruppe og

randomisering. I tillegg var utprøverne og pasientene ikke blindet, og heller ikke vurderingen av utfallsmålene, og dette kan ha ført til «performance bias» og «detection bias».

Jansen-Cilag har bare presentert utfallsmål som er vurdert av utprøverne. Utfallsmålene, når vurdert av IRC (Independent Review Committee), som er tilgjengelige i EMA sin vurderingsrapport, viser at ORR og MRR er lavere enn når vurdert av utprøvere. ORR og MRR er henholdsvis 82,5 % og 61,9 % når vurdert av IRC sammenlignet med henholdsvis 87,3 % og 69,8 % når vurdert av utprøvere (ved datakutt 28. februar 2014) (20). IRC-utfallsmålene krever bekreftet respons ved oppfølgingsbesøk som forsikring for at responsen er vedvarende (20), og Legemiddelverket foretrekker disse.

Pasientenes alder ser ut til å være lavere i 1118E-studien enn i norsk klinisk praksis, ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. I studien er median alder 63 år, og 51 % av pasientene var <65 år ved baseline, mens gjennomsnittsalder ved diagnose er >70 år i Norge (4). Dette kan ha betydning for overførbarheten av effektresultater fra studien til norsk klinisk praksis, siden subgruppeanalyser viser en tendens til lavere responsrater hos pasienter over 65 år enn hos pasienter under 65 år (15).

Studielengden i 1118E-studien er lang (median behandlingsvarighet på 46 måneder), og langtidsdata er tilgjengelig, men det er betydelig usikkerhet om effekten av ibrutinib på totaloverlevelse siden mange pasienter dør av årsaker som er urelatert til sykdommen (28).

- **iNNOVATE-delstudie:**

Delstudien benyttet også anerkjente og relevante endepunkter for effekt og sikkerhet. Denne studien lå ikke til grunn for markedsføringstillatelsen til ibrutinib som monoterapi. Delstudiens resultater ser ut til å være i samsvar med resultatene til 1118E-studien.

iNNOVATE delstudien (behandlingsarm C) har også et enarmet studiedesign, og gir derfor ikke informasjon om relativ effekt av ibrutinib sammenlignet med dagens behandling, som beskrevet over.

Risikoen for bias ved enarmede studier på grunn av fravær av en kontrollgruppe og randomisering er også her til stede, og effektresultatene var dårligere når vurdert av IRC i stedet for utprøvere (27).

Legemiddelverket vurderer at delstudiens studiepopulasjon trolig er mer representativ for den norske pasientpopulasjonen enn studiepopulasjonen i 1118E-studien. Med en median alder på 67 år (58-74 år), og 11 pasienter (35 %) ≥ 70 år, er studiepopulasjonens alder nærmere alderen til en gjennomsnittlig norsk pasient.

Pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt med EuroQoL 5-Dimensions (EQ-5D-5L). HRQoL var et eksplorativt utfallsmål, og de pasientrapporterte nytteverdiene har ikke blitt publisert i offentlige tilgjengelige kilder. Forbedringene i FACT-An-, EQ-5D-5L- og FACIT-Fatigue-score kan tyde på at

pasienter som står på ibrutinib-behandling opplever en forbedring i HRQoL, men det er usikkert om og hvor mye en forbedring av symptomer påvirker livskvalitet. Dessuten er resultatene basert på en liten pasientgruppe, noe som medfører usikkerhet. Ifølge firmaet finnes det ingen studier som har undersøkt pasientenes HRQoL i denne pasientpopulasjonen.

2.2 IBRUTINIB KOMBINASJONSTERAPI MED RITUKSIMAB

iNOVATE-studien, som presentert i tabellen under, ble identifisert som relevant for ibrutinib som kombinasjonsterapi med rituksimab.

Tabell 4 Oversikt over iNOVATE-studien.

Studie	Populasjon	Intervensjon (ibr+RTX)	Sammenligning/kontrollarmen (pbo+RTX)	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
iNOVATE Fase III NCT02165397 (16)	Pasienter (≥18 år) med WM som er behandlingsnaive eller tidligere-behandlede (N=181)	Ibrutinib (420 mg daglig) + rituksimab (= arm A, N=75)	Placebo + rituksimab (= arm B, N=75) Ibrutinib (420 mg daglig) (= arm C, N=31)	PFS	ORR, OS, sikkerhet, QoL, ++

ORR: totalrespons (≥25 % reduksjon i IgM-nivå fra baseline). PFS: progresjonsfri overlevelse. OS: totaloverlevelse. QoL: quality of life.

Behandlingsarm C bestod av 31 pasienter som var refraktære ved siste rituksimab-baserte behandling, og var derfor ikke egnet for randomisering i iNOVATE-studien. Som tidligere nevnt er behandlingsarm C relevant når det gjelder ibrutinib som monoterapi, og resultatene av denne delstudien er derfor presentert i kapittel 2.1.

iNOVATE var en multisenter, dobbeltblindet, randomisert, kontrollert, fase III-studie, som undersøkte effekten av ibrutinib og rituksimab (ibr+RTX) sammenlignet med placebo og rituksimab (pbo+RTX). Studien inkluderte voksne med behandlingstrengende WM som enten hadde fått tidligere behandling eller var ubehandlede/behandlingsnaive. iNOVATE studien ble utført på 45 sentre i 9 forskjellige land mellom juli 2014 og januar 2016. 150 pasienter ble randomisert 1:1 til å motta ibrutinib (420 mg daglig) + rituksimab eller placebo + rituksimab til pasientene opplevde tilbakefall eller alvorlige bivirkninger. Etter tilbakefall kunne pasientene i pbo+RTX gruppen bytte over til behandling med ibrutinib monoterapi (et såkalt «crossover» studiedesign). I studien var det 32 pasienter (43 %) som byttet behandling fra pbo+RTX til ibrutinib monoterapi etter sykdomsprogresjon (23). Pasientene i begge armer fikk rituksimab som intravenøs infusjon (375 mg/m² kroppsoverflate) i uke 1-4 og 17-20. Både ibrutinib og rituksimab ble

administrert i henhold til anbefalt dosering. Det primære endepunktet var PFS vurdert av IRC ved bruk av kriterier fra *The Sixth International Workshop of WM* (16).

Janssen-Cilag har presentert studiens resultater for to populasjoner:

- «Intention-to-treat» (ITT), som inkluderer alle randomiserte pasienter (både tidligere-behandlede-, og ubehandlede pasienter) (N=150).
- Tidligere behandlede pasienter (N=82).

Resultater fra datakutt 1 og 2 er tilgjengelig, med MFU på henholdsvis 26,5 og 34,4 måneder (16, 23). Resultatene presentert under er vurdert av IRC, og Legemiddelverket har valgt å bare presentere resultatene til populasjonen med tidligere behandlede pasienter, med mindre annet er spesifisert. Dette fordi de fleste pasientene vil ha fått tidligere behandling før de begynner med ibrutinib i norsk klinisk praksis ifølge godkjent indikasjon (9) og innspill fra klinikere.

Baseline pasientkarakteristika er presentert i tabell 5. Gjennomsnittlig alder i populasjonen med tidligere behandlede pasienter var 68,0 år, og 68,3 % av pasientene var menn. Blant de tidligere behandlede pasientene hadde 85,5 % fått 1 eller 2 tidligere behandlinger, 14,6 % av pasientene hadde fått ≥ 3 behandlinger, og 85 % hadde mottatt behandling med rituksimab tidligere.

I studien mottok alle pasienter rituksimab, og 93 % av pasientene i ibr+RTX armen fullførte rituksimabbehandling sammenlignet med 71 % av pasientene i pbo+RTX-armen (27). Rituksimab infusjonene ble fullført i uke 20, og deretter fortsatte behandlingen med bare ibrutinib eller placebo til pasienten opplevde tilbakefall eller alvorlige bivirkninger. Median behandlingstid var 32,1 måneder i ibr+RTX gruppen, og 15,5 måneder i pbo+RTX gruppen ved en MFU på 34,4 måneder (datakutt 2) (23). Det var 73 % av pasientene i ibrutinib-gruppen som fortsatte behandlingen med ibrutinib etter datakutt 2 (23).

Tabell 5 Pasientkarakteristika ved baseline. iINNOVATE-studien. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Characteristic	ITT population ^a			Previously treated population		
	Ibrutinib-rituximab n= 75	placebo-rituximab n= 75	Total N=150	Ibrutinib-rituximab n= 41	placebo-rituximab n= 41	Total N= 82
Demographic characteristics						
Age, years						
Mean (SD)	69.2 (10.90)	66.1 (11.10)	67.9 (11.08)	69.3 (11.54)	66.8 (10.86)	68.0 (11.21)
Median	70.0	68.0	69.0	70.0	68.0	70.0
Range	36-89	39-85	36-89	36-89	39-85	36-89
Gender						
Male sex, n (%)	45 (60.0)	54 (72.0)	99 (66.0)	27 (65.9)	29 (70.7)	56 (68.3)
Median time from diagnosis, n (range), mo.	50 (1-257)	56 (1-247)	53 (0.5-257.2)	93.6 (20.2-257.2)	95.0 (8.2-247.0)	94.3 (8.2-257.2)
Clinical characteristics						
ECOG performance status score, n (%)^b						
0	39 (52.0)	37 (49.3)	76 (50.7)	23 (56.1)	19 (46.3)	42 (51.2)
1	32 (42.7)	32 (42.7)	64 (42.7)	15 (36.6)	18 (43.9)	33 (40.2)
2	4 (5.3)	6 (8.0)	10 (6.7)	3 (7.3)	4 (9.8)	7 (8.5)
Prognostic score, n (%)^c						
Low	15 (20.0)	17 (22.7)	32 (21.3)	8 (19.5)	9 (22.0)	17 (20.7)
Intermediate	33 (44.0)	28 (37.3)	61 (40.7)	20 (58.8)	16 (39.0)	36 (43.9)
High	27 (36.0)	30 (40.0)	57 (38.0)	13 (31.7)	16 (39.9)	29 (35.4)
Genotype, n(%)						
MYD88 WT/CXCR4 WT	11 (14.7)	9 (12.0)	20 (13.3)	8 (19.5)	7 (17.1)	15 (18.3)
MYD88 L265P/CXCR4WT	32 (42.7)	35 (46.7)	67 (44.7)	15 (36.6)	17 (41.5)	32 (39.0)
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM	26 (34.7)	23 (30.7)	49 (32.7)	14 (34.1)	11 (26.8)	25 (30.5)
Unknown	6 (8)	8 (10.7)	14 (9.3)	4 (9.7)	6 (14.6)	10 (12.2)

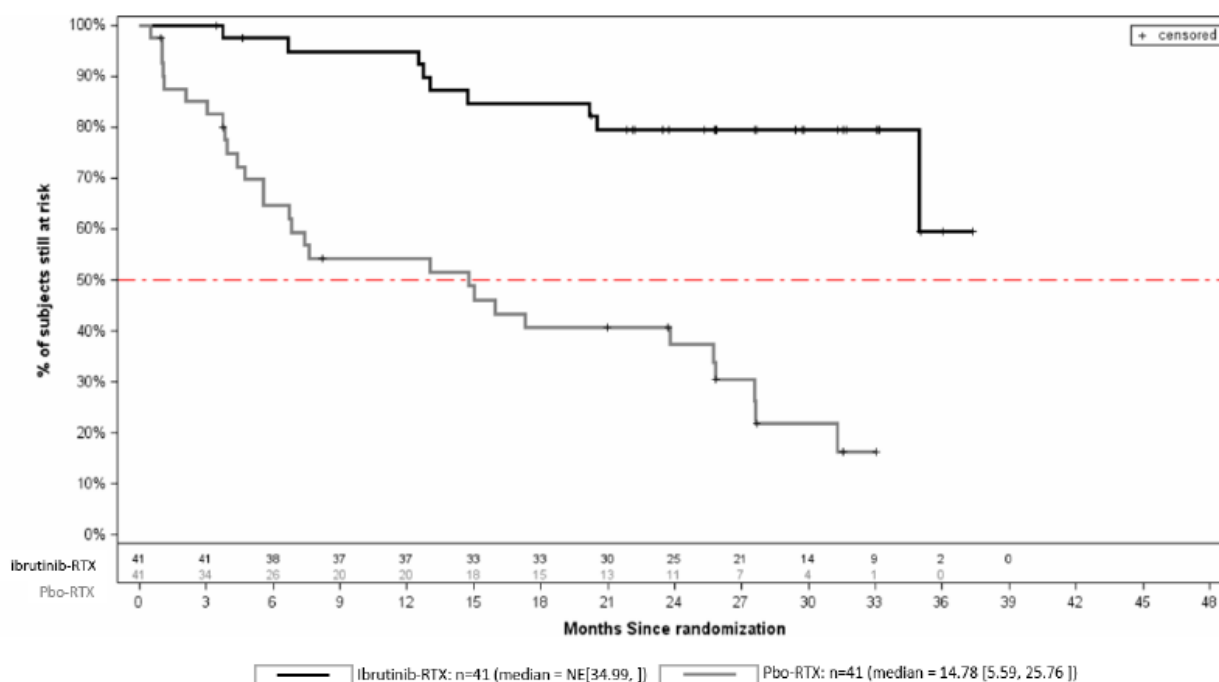
Det primære utfallsmålet PFS var definert som tid fra randomisering til første forekomst av sykdomsprogresjon eller død (16). Studien viste at ibr+RTX førte til statistisk signifikant reduksjon i andel pasienter som opplevde tilbakefall eller død sammenlignet med pbo+RTX i begge populasjoner. Tabell 6 viser resultatene for populasjonen med tidligere behandlede pasienter. Oppfølgingsdata sendt inn av Janssen-Cilag viser en 30-måneders PFS rate på 79,5 % for ibr+RTX sammenlignet med 21,8 % for pbo+RTX

i populasjonen med tidligere behandlede pasienter (HR: 0,155; 95 % KI: 0,070-0,343; $p < 0,0001$). Figur 5 viser Kaplan-Meier kurvene for PFS ved en MFU på 34,4 måneder (datakutt 2).

Tabell 6 PFS resultater, vurdert av IRC. iINNOVATE-studien. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

		MFU på 26,5 måneder (datakutt 1)		MFU på 34,4 måneder (datakutt 2)	
		Populasjon med tidligere behandlede pasienter (N=82)		Populasjon med tidligere behandlede pasienter (N=82)	
		Ib+RTX (N=41)	Pb+RTX (N=41)	Ib+RTX (N=41)	Pb+RTX (N=41)
PFS	n/N (%)	9/41 (22,0)	29/41 (70,7)	9/41 (22,0)	29/41 (70,7)
	HR (95 % KI)	0,155 (0,070-0,343)		0,155 (0,070-0,343)	
	p-verdi	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	

HR: hasard ratio. KI: konfidens intervall.



Figur 5 Kaplan-Meier-kurve for PFS, vurdert av IRC. iINNOVATE-studien (populasjon med tidligere behandlede pasienter). (Kilde: innsendt dokumentasjon).

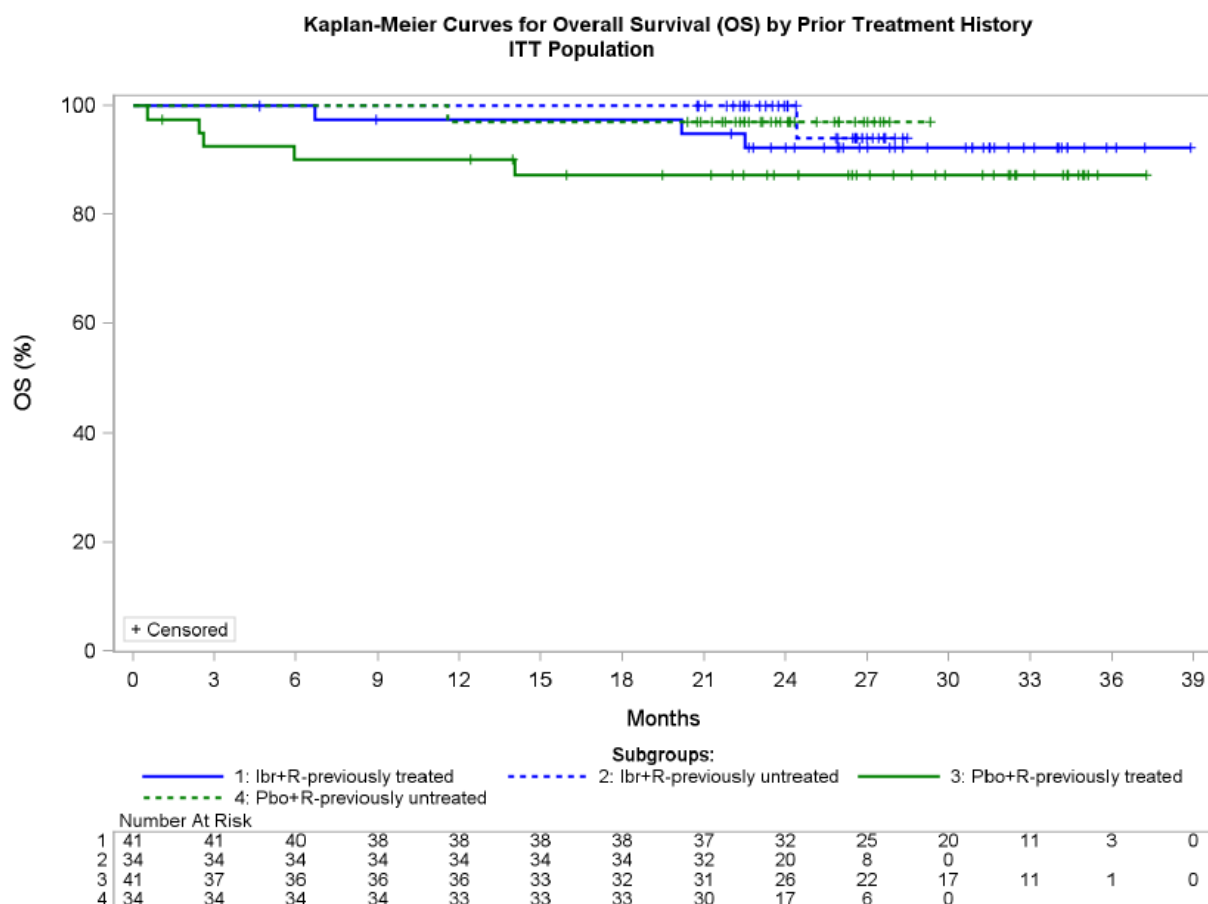
Ib+RTX førte til reduksjon i andel pasienter som døde sammenlignet med pbo+RTX i både ITT-populasjonen og populasjonen med tidligere behandlede pasienter. Tabell 7 presenterer resultatene for populasjonen med tidligere behandlede pasienter. iINNOVATE-studien hadde ikke statistisk styrke til å vise en forskjell i OS mellom armene. Oppfølgingsdata sendt inn av Janssen-Cilag, som presentert i figur 6,

viser at OS etter 3 år (36 måneder) var cirka 91 % og 87 % for henholdsvis ibr+RTX og pbo+RTX i populasjonen med tidligere behandlede pasienter.

Tabell 7 OS resultater, vurdert av IRC. iNOVATE-studien. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

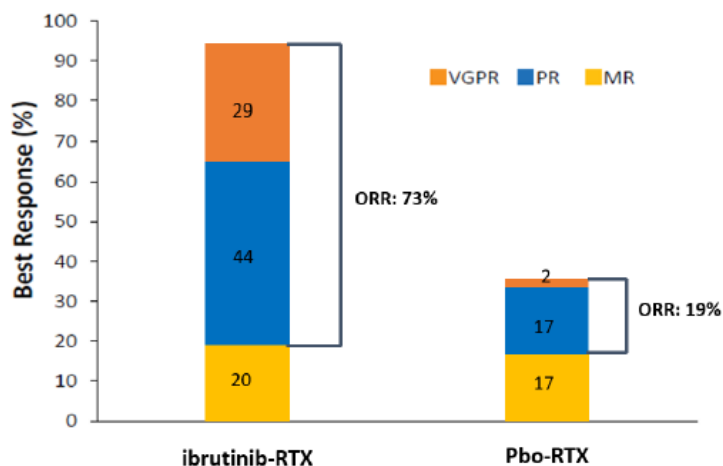
		MFU på 26,5 måneder (datakutt 1)		MFU på 34,4 måneder (datakutt 2)	
		Populasjon med tidligere behandlede pasienter (N=82)		Populasjon med tidligere behandlede pasienter (N=82)	
		lb+RTX (N=41)	Pb+RTX (N=41)	lb+RTX (N=41)	Pb+RTX (N=41)
OS	n/N (%)	3/41 (7,3)	5/41 (12,2)	3/41 (7,3)	7/41 (17,1)
	HR (95 % KI)	0,530 (0,126-2,232)		0,382 (0,099-1,483)	
	p-verdi	p=0,3791		p=0,1488	

HR: hasard ratio. KI: konfidens intervall.



Figur 6 Kaplan-Meier-kurve for OS, vurdert av IRC. iNOVATE-studien (populasjon med tidligere behandlede pasienter; grafikk 1 og 3). (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Ibrutinib-rituksimab behandling førte til en statistisk signifikant høyere ORR sammenlignet med placebo-rituksimab i begge populasjoner. ORR var 73 % for ibr+RTX versus 20 % for pbo+RTX (RR: 3,862; 95 % KI: 1,995-7,477; $p < 0,0001$) i populasjonen med tidligere behandlede pasienter, se figur 7.



Figur 7 Respons på ibrutinib-rituksimab og placebo-rituksimab, vurdert av IRC. iNNOVATE-studien. Populasjon med tidligere behandlede pasienter, datakutt 2 (MFU på 34,4 måneder). (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Som nevnt tidligere var FACIT-Fatigue Scale score et sekundært utfallsmål som ble definert som andel pasienter med en økning av ≥ 3 poeng ved uke 25 i forhold til baseline (25). 68,0 % og 54,7 % av pasientene i henholdsvis ibr+RTX og pbo+RTX hadde en økning av ≥ 3 poeng sammenlignet med baseline ($p=0,1059$) i ITT-populasjonen (27). FACT-An- og EQ-5D-5L-score var begge eksplorative utfallsmål, og de pasientrapporterte nytteverdiene har dessverre ikke blitt publisert i offentlige tilgjengelige kilder. Ved bruk av en «mixed model for repeated measures» ble det ikke funnet noen forskjeller i FACT-An- og EQ-5D-5L-score mellom behandlingsarmene. Det ble heller ikke funnet noen forskjeller i FACIT-Fatigue Scale score mellom behandlingsarmene (27).

Ved datakutt 2 (MFU på 34,4 måneder) var de vanligste bivirkningene i ibr+RTX gruppen infusjonsrelaterte reaksjoner (grad 1-4: 43 %), diaré (grad 1-4: 29 %) og artralgi (grad 1-4: 27 %). De vanligste bivirkningene i pbo+RTX gruppen var infusjonsrelaterte reaksjoner (grad 1-4: 59 %), tumoroppblussing i form av IgM-økning (grad 1-4: 47 %) og anemi (grad 1-4: 28 %) (23). Totalt sett forekom grad ≥ 3 bivirkninger hos 61 % av pasientene i begge armene (23).

For resultatene til de sekundære- og eksplorative utfallsmålene som ikke har blitt presentert her henvises det til EPAR - Assessment Report – Variation – Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0046 (27).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

iNNOVATE er en dobbeltblindet, placebokontrollert fase-III studie. Denne studien lå til grunn for markedsføringstillatelsen til ibrutinib i kombinasjon med rituksimab ved WM. EMA vurderte at ibrutinib i kombinasjon med rituksimab har en nytte som er større enn risikoene i behandlingen av WM (27). Studien benyttet, etter Legemiddelverkets mening, anerkjente og relevante utfallsmål for effekt og sikkerhet. Det er en styrke ved innsendt dokumentasjon at resultatene som presenteres er IRC-vurderte, og at de vises for både ITT-populasjonen (behandlingsnaive og tidligere behandlede pasienter) og populasjonen som bestod av bare tidligere behandlede pasienter. Legemiddelverket mener at subgruppen av tidligere behandlede pasienter er representativ for pasienter som er aktuelle for behandling i Norge i henhold til Handlingsprogrammet, den godkjente indikasjonen og tilbakemeldinger fra klinikere. Ifølge klinikere bør ibrutinib få en plass i andre-, og senere behandlingslinje(r) etter førstelinjebehandling med rituksimab-baserte kombinasjonsregimer. Subgruppen med tidligere behandlede pasienter har færre pasienter (N = 82), og dette bidrar til usikkerhet rundt effektestimatene.

At 32 pasienter (43 %) i ITT-populasjonen har krysset over fra pbo+RTX til ibrutinib monoterapi etter sykdomsprogresjon vil ha påvirket placebo-gruppens effektestimat for totaloverlevelse, og dermed også den relative effekten (data for populasjonen med tidligere behandlede pasienter er ikke tilgjengelig i offentlige kilder). Det er vanskelig å si hvor mye effektestimatene har blitt påvirket av behandlingsbyttet. Resultatene (se over) har ikke blitt justert for behandlingsbytte (cross-over). Av etiske grunner er det relativt vanlig med behandlingsbytte i kreftstudier.

Det Legemiddelverket vurderer som mest problematisk er derimot komparatoren. Komparatoren i iNNOVATE-studien (rituksimab monoterapi) er ikke egnet for en vurdering av kombinasjonsterapiens relative effekt mot dagens behandling i norsk praksis. Rituksimab monoterapi anbefales ikke i det nasjonale Handlingsprogrammet på grunn av lave responsrater (5). Anbefalt andrelinjebehandling er rituksimab-baserte kombinasjonsregimer, dersom ikke kontraindisert, og basert på innsendt dokumentasjon er det ikke mulig å si noe om effekten av ibrutinib i kombinasjon med rituksimab sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi. Det er mulig at mereffekten av ibrutinib i kombinasjon med rituksimab som vist i iNNOVATE-studien er mindre, eller ikke til stede, når pasienten får kjemoterapi sammen med rituksimab i stedet for bare rituksimab.

Hvorvidt ibrutinib i kombinasjon med rituksimab er et bedre alternativ enn ibrutinib monoterapi har heller ikke blitt avklart. Behandlingsarm C i iNNOVATE-studien fikk ibrutinib som monoterapi, men studiepopulasjonene i arm A og C kan ikke sammenlignes på grunn av ulike pasientpopulasjoner, og arm C var heller ikke en del av randomiseringen i iNNOVATE-studien. Som nevnt tidligere har det ikke blitt gjort noen direkte sammenligning mellom ibrutinib versus ibrutinib+rituksimab ved WM.

Legemiddelverket vil også påpeke at Janssen-Cilag ikke har presentert data om effekt og sikkerhet av ibrutinib som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi. Disse

pasientene er også en del av den godkjente indikasjonen (5), og har et større udekket klinisk behov ettersom disse pasientene i dag har færre behandlingsmuligheter. Mangelen på data fra kliniske studier for denne pasientgruppen fører til usikkerhet rundt effekten av ibrutinib, men det er veldig få pasienter (<10 %) som ikke er egnet for kjemoimmunterapi ifølge norske klinikere. I tillegg har CHMP (EMA sin *Committee for Medicinal Products for Human Use*) vurdert at det ikke er grunn til å forvente dårligere effekt eller sikkerhetsprofil av ibrutinib i førstelinjebehandling enn i senere behandlingslinjer.

2.3 STUDIER SOM PÅGÅR

1118E-studien er avsluttet og de endelige resultatene har blitt presentert. INNOVATE-studien er også meldt avsluttet, men endelige resultater er foreløpig ikke publisert på ClinicalTrials.gov.

Ibrutinib både som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler, som for eksempel karfilzomib, blir undersøkt i pågående studier i denne pasientpopulasjonen. For ytterligere opplysninger om disse studiene henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

3 KOSTNADER

I tråd med bestillingene fra Bestillerforum, er det ikke gjort en helseøkonomisk kostnad-nytteanalyse i denne metodevurderingen. I dette kapitlet presenteres legemiddelkostnadene for ibrutinib og for ulike andre legemidler som brukes i behandlingen WM i norsk klinisk praksis i dag.

3.1 LEGEMIDDELKOSTNAD IBRUTINIB

Ibrutinib i en pakke på 28 tabletter á 420 mg tilsvarer 28 dagers legemiddelbruk. Godkjent dosering er i henhold til preparatomtalen 420 mg daglig (9). Pris per pakke eksklusiv mva. er 46 926 NOK (maks AUP). Dette fører til en døgnkostnad på 1 676 NOK (maks AUP uten mva.) per pasient, og en årlig kostnad på 611 711 NOK (maks AUP uten mva.) per pasient. Janssen-Cilag har tilbudt en prisrabatt for ibrutinib som er gyldig fra 01.04.2020. Ved bruk av rabatterte pris (LIS-AUP) blir den årlige kostnaden [REDACTED] NOK (LIS-AUP uten mva.) per pasient. Det er tatt utgangspunkt i prisen for Imbruvica 420 mg kalenderpakning med 28 tabletter, men styrkene 420 mg og 140 mg ibrutinib med like pakningsstørrelser tilbys til samme døgnkostnad.

Tabell 8 Priser (NOK) for Imbruvica (ibrutinib), 420 mg, pakning med 28 tabletter.

Maks AUP (inkl. mva.)	Maks AUP (uten mva.)	LIS-AUP (inkl. mva.)	LIS-AUP (uten mva.)	Pris per doseringsenhet (tablett), maks-AUP (uten mva.)	Pris per doseringsenhet (tablett), LIS-AUP (uten mva.)
58 657,30	46 925,84	[REDACTED]	[REDACTED]	1 675,92	[REDACTED]

I tabell 9 presenteres årskostnader knyttet til behandling med Imbruvica (ibrutinib). Kun legemiddelkostnader er presentert i tabell 9 under.

Tabell 9 Legemiddelkostnader i NOK for behandling med Imbruvica (ibrutinib) (uten mva.).

Prisgrunnlag Imbruvica 420 mg, 28 tabletter	Pris per doseringsenhet (tablett)	Pris per år per pasient (årskostnad)
Maks-AUP (uten mva.)	1 675,92	611 710,80
LIS-AUP (uten mva.)	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 LEGEMIDDELKOSTNAD ANDRE BEHANDLINGSLTERNATIVER

Til sammenligning er det i tabell 10 vist årskostnader for noen andre legemiddelbehandlinger som tilbys pasienter med WM. Beregningene er gjort av Statens Legemiddelverk. Beregningene tar utgangspunkt i anbefalt dose og behandlingsvarighet i Handlingsprogrammet (5), og en gjennomsnittlig kroppsoverflate på 1,73 m² som Sykehusinnkjøp bruker i sine beregninger (29). Administrasjonskostnader på 2 969 NOK

per administrasjon av intravenøse formuleringer og 219 NOK per administrasjon av subkutane formuleringer er også inkludert (29). Legemiddelverket vil påpeke at beregningene er usikre og forenklete. I tillegg er behandlingsvarighet veldig forskjellig mellom de ulike behandlingsregimene ved WM. Immunkjemoterapi, for eksempel, seponeres ved oppnådd maksimal respons, mens behandling med ibrutinib bør fortsette til progresjon eller intoleranse (5).

Tabell 10 Legemiddelkostnader og administrasjonskostnader i NOK for ulike WM kombinasjonsbehandlinger (uten mva.). Beregnet av Statens Legemiddelverk.

Kombinasjonsbehandling	Årskostnad med maks AUP (uten mva.)	Årskostnad med LIS-AUP (uten mva.)
R-benda	201 914	██████
BDR	338 143	██████
C-BDR	333 436	██████
R-CD	107 357	██████
Klorambucil	6 235	██████
Klorambucil + rituksimab	143 866	██████
FC	27 044	██████
FCR	164 675	██████

3.3 KOSTNADER KNYTTET TIL MONITORERING OG OPPFØLGING AV SYKDOMMEN

Janssen-Cilag har i innsendt dokumentasjon ikke inkludert kostnader knyttet til medisinsk oppfølging av den enkelte pasient, som vil være nødvendig både ved oppstart av behandling med ibrutinib og underveis i behandlingsforløpet, i henhold til anbefalingene i preparatomtalen (9).

Legemiddelverket vurderer at alle behandlingstrengende WM-pasienter vil følges opp tett uavhengig av terapivalg, og at det derfor ikke forventes en ekstra kostnad, utover legemiddelkostnaden, ved en eventuell innføring av ibrutinib. En eventuell innføring av ibrutinib kan muligens føre til reduserte kostnader da behovet for kontroller og dagbehandling på sykehus vil være redusert ved bruk av tablettbehandling i stedet for intravenøs behandling. Det vil også være mindre kostnader knyttet til administrasjon ved bruk av tablettbehandling.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Imbruvica (ibrutinib) i de første fem årene presenteres i tabell 11. Dette gjelder for situasjonen der Imbruvica (ibrutinib) besluttes å tas i bruk.

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i Janssen-Cilag's estimater og forutsetninger:

- Om lag 15 pasienter vil starte behandling med Imbruvica hvert år. Dette er basert på et estimat av Jens Hammerstrøm, professor og overlege ved St Olavs hospital (7).
- Behandlingsvarighet er estimert basert på data ved 5-års-follow-up i 1118E-studien (19).

Tabell 11 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Imbruvica over den neste femårs-perioden – dersom Imbruvica tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nye pasienter	15	15	15	15	15
Eksisterende pasienter		13	24	33	40
Total	15	28	39	48	55

Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 12.

Tabell 12 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Imbruvica over den neste femårs-perioden – dersom Imbruvica IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nye pasienter	0	0	0	0	0
Eksisterende pasienter		0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0

Janssen-Cilag antok i sine budsjettberegninger at selv om Imbruvica ikke blir innført, vil det fortsatt være fem pasienter som får Imbruvica på unntaksbasis hvert år. Komparator i deres budsjettanalysen er dermed Imbruvica (men med færre pasienter hvert år). Legemiddelverket mener at Janssen-Cilag har valgt feil komparator i sin budsjettanalyse, og at dette har ført til en underestimert budsjettkonsekvensene. Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering av legemidler beskriver at «*kostnadene beregnes i to scenarier – ett dersom det nye legemidlet blir innført i spesialisthelsetjenesten, og ett annet dersom det nye legemidlet ikke blir innført*» (30). Legemiddelverket tar utgangspunkt i retningslinjene, og vil påpeke at «et nei» i Beslutningsforum vanligvis betyr at ingen nye pasienter skal få behandlingen.

Legemiddelverket har valgt C-BDR (cyklofosamid, bortezomib, deksametason og rituksimab) som komparator i sine budsjettberegninger. En klinisk ekspert legemiddelverket har vært i kontakt med har C-BDR som sitt foretrukne kjemoterapiregime. Legemiddelverket kunne like gjerne ha valgt et annet rituksimab-basert kombinasjonsregime som komparator siden de rituksimab-baserte kombinasjonsregimene har sammenlignbare doseringer av rituksimab, og kostnadene (når basert på LIS-AUP) av de forskjellige konvensjonelle kjemoterapeutika er også ganske like (når man forventer sammenlignbare behandlingstidspunkter til de ulike rituksimab-baserte regimene).

4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Janssen-Cilag har bare levert budsjettkonsekvenser for ibrutinib som monoterapi. Legemiddelverket godtar dette siden kostnadene for rituksimab er neglisjerbare på grunn av få behandlingssykluser når gitt i kombinasjon med ibrutinib, og fordi biotilsvarende rituksimab har gitt vesentlig lavere priser.

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger som følge av kun legemiddelkostnader av Imbruvica monoterapi og C-BDR. Kostnader knyttet til oppfølging av den enkelte pasient har ikke blitt inkludert.

Legemiddelverket bruker median behandlingstid fra 1118E-studien (46 måneder) for Imbruvica, i likhet med Janssen-Cilag sine beregninger. For C-BDR er modellert behandlingstid 6 kurer (sykluser), basert på Handlingsprogrammet (5). Dette er en forenkling som kan ha overestimert budsjettkonsekvensene i liten grad. Noen pasienter vil nemlig oppleve tilbakefall, og trenge mer behandling i løpet av de fem årene, men kostnadene for noen ekstra sykluser behandling ved tilbakefall er ikke veldig høye (se tabell 12).

Tabell 13 viser legemiddelkostnadene per pasient per år hvis Imbruvica (ibrutinib) blir tatt i bruk, mens tabell 14 viser legemiddelkostnadene dersom metoden ikke blir tatt i bruk. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnadene er ikke diskontert.

Tabell 13 Legemiddelutgifter (i NOK) per pasient per år – dersom Imbruvica (ibrutinib) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	722 967	622 952	522 937	422 922	322 907
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		722 967	622 952	522 937	422 922
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			722 967	622 952	522 937
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				722 967	622 952
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					722 967

Tabell 14 Legemiddelutgifter (i NOK) per pasient per år – dersom Imbruvica (ibrutinib) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	411 027	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		411 027	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			411 027	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				411 027	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					411 027

4.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader av Imbruvica og C-BDR (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) vises i tabell 15.

Tabell 15 Legemiddelkostnader (i NOK). Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Imbruvica (ibrutinib) får refusjon	10 844 505	20 188 785	28 032 842	34 376 676	39 220 287
Imbruvica (ibrutinib) ikke refundert	6 165 405	6 165 405	6 165 405	6 165 405	6 165 405
Budsjettvirkning av anbefaling	4 679 099	14 023 380	21 867 437	28 211 271	33 054 882

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Imbruvica (ibrutinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 33 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene millioner NOK i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

OPPSUMMERING

Bestillerforum RHF har bedt om at det gjøres en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader.

Legemiddelverket har oppsummert effekt:

Monoterapi

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av ibrutinib som monoterapi er fra studien 1118E, som inkluderte 63 tidligere behandlede pasienter med WM. 1118E-studien er en åpen, fase II-studie, uten kontrollarm.

Resultatene viser at ibrutinib reduserer IgM-nivået i blodet og symptomer ved WM raskt. Dette er viktig for pasientenes livskvalitet. Ibrutinib førte til at 90,4 % av pasientene opplevde ≥ 25 % reduksjon i IgM-nivå sammenlignet med baseline (ORR, primært utfallsmål), og at 77,7 % av pasientene opplevde enten komplett respons (forbedring til vanlig IgM-nivå) eller ≥ 50 % reduksjon i IgM-nivå (MRR, sekundært utfallsmål). Median tid til respons (≥ 25 % reduksjon i IgM-nivå) var 1 måned (1,0-22,5). Oppfølgingsdata etter 5 år viser en PFS rate på 54 % og en OS rate på 87 % (begge var sekundære utfallsmål).

iNOVATE-delstudien (N = 31) ga resultater som er i samsvar med resultatene til 1118E-studien, og viser at pasientene opplever gode responser også i senere behandlingslinjer.

Åpent studiedesign og mangel på kontrollarm gir stor risiko for bias, og gjør at det er vanskelig å etablere relativ effekt av ibrutinib sammenlignet med dagens behandling av WM i Norge uten å gjøre en naiv (ikke-justerte) indirekte sammenligning. Slike naive indirekte sammenligninger medfører mye usikkerhet. Det ville dessuten være utfordrende å gjøre indirekte sammenligninger på grunn av et begrenset evidensgrunnlag.

Kombinasjonsterapi

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av ibrutinib i kombinasjon med rituksimab (ibr+RTX) sammenlignet med rituksimab alene (pbo+RTX) er fra iNOVATE-studien, som inkluderte 150 behandlingsnaive eller tidligere behandlede pasienter med WM. iNOVATE-studien er en dobbeltblindet, randomisert, kontrollert, fase III-studie.

Resultatene for populasjonen Legemiddelverket mener er mest relevant (populasjonen med tidligere behandlede pasienter; N=82) viser en 30-måneders PFS rate på 79,5 % for ibr+RTX sammenlignet med 21,8 % for pbo+RTX (HR: 0,155; 95 % KI: 0,070-0,343; $p < 0,0001$) (primært utfallsmål). Resultatene indikerer i tillegg at ibrutinib i kombinasjon med rituksimab kan forlenge OS sammenlignet med rituksimab, men dokumentasjonen er svak. iNOVATE-studien hadde ikke statistisk styrke til å vise en forskjell i OS mellom behandlingsarmene. Behandlingsbytte til ibrutinib fra rituksimab-armen bidrar også til usikkerhet i OS resultatene. Etter 3 år var cirka 91 % og 87 % av pasientene fortsatt i live for henholdsvis ibr+RTX og pbo+RTX (sekundært utfallsmål). Det var 32 pasienter (43 %) fra rituksimab-armen som hadde byttet behandling til ibrutinib i ITT-populasjonen. Data om behandlingsbytte er ikke offentlig tilgjengelig for populasjonen med tidligere behandlede pasienter. Denne studien viser også at ibrutinib i

kombinasjon med rituksimab reduserer IgM-nivået i blodet og symptomer ved WM. ORR var 73 % for ibr+RTX versus 20 % for pbo+RTX (RR: 3,862; 95 % KI: 1,995-7,477; $p < 0,0001$).

Komparator i iNOVATE, rituksimab monoterapi, er ikke anbefalt i Norge i dag på grunn av lave responsrater (5). Rituksimab er mest brukt i kombinasjon med kjemoterapi. iNOVATE-studien er derfor ikke egnet til å vurdere relativ effekt av ibrutinib i kombinasjon med rituksimab mot dagens behandling i norsk klinisk praksis. Det er mulig at mereffekten av ibrutinib i kombinasjon med rituksimab, som vist i iNOVATE-studien, er mindre eller ikke til stede når pasientene får kjemoterapi i tillegg til rituksimab, som er anbefalt behandling i Norge i dag. Å gjøre en indirekte sammenligning ville medføre usikkerhet, og være utfordrende på grunn av det begrensede evidensgrunnlaget.

Oppsummert; det er stor usikkerhet rundt den relative effekten av ibrutinib (som monoterapi og i kombinasjon med rituksimab) sammenlignet med dagens behandling i Norge, som består av rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi. Pasienter som har sviktet på eller har blitt refraktære for rituksimab-baserte kombinasjonsregimer har et klart behov for et behandlingstilbud. Ibrutinib er et godt alternativ til disse pasientene, og for dem vil ytterligere en behandlingslinje bli tilgjengelig. Dessuten er de fleste WM-pasientene gamle og har ofte komorbiditet slik at annen behandling enn kjemoimmunterapi kan være aktuelt på grunn av intoleranse. Hvorvidt ibrutinib i kombinasjon med rituksimab er et bedre alternativ enn ibrutinib monoterapi har ikke blitt avklart i studiene. Kostnadsmessig er kombinasjonsterapien ikke mye dyrere enn monoterapien ved rituksimab-doseringen brukt i iNOVATE-studien.

Det er ikke ventet at det vil komme mer dokumentasjon som kan redusere denne usikkerheten.

Legemiddelverket har oppsummert sikkerhet:

De vanligste bivirkningene opplevd av mer enn 20 % av pasientene i kliniske studier var diaré, utslett, blødninger, nøyttropeni, muskel-skjelettsmerter, kvalme og trombocytopeni. De vanligste grad 3/4-bivirkningene opplevd av mer enn 5 % av pasientene var nøyttropeni, pneumoni og trombocytopeni. Det var 5 % av pasientene som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger.

Legemiddelverket har oppsummert kostnader:

For ibrutinib er legemiddelkostnaden per pasient 1 700 NOK per døgn og 612 000 NOK per år (maks AUP uten mva.). Ved bruk av rabattert pris blir den årlige kostnaden [REDACTED] NOK (LIS-AUP uten mva.) per pasient.

Årskostnad for andre legemiddelbehandlinger som tilbys pasienter med WM i Norge i dag er betydelig lavere (se tabell 10). Forenklede beregninger gjort av Legemiddelverket viser årskostnader per pasient (maks AUP uten mva.) mellom 6 235 NOK og 338 143 NOK. Ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP, uten mva.) blir årskostnadene til disse andre legemiddelbehandlingene mye lavere, og forskjellene i kostnader mellom de ulike behandlingene som tilbys i dag blir mindre.

Legemiddelverket har oppsummert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett blir 33 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret med maks AUP, og ■■■ millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret med rabatterte legemiddelpriser (LIS-AUP). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 11-09-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Kristie van Lieshout
saksutreder

REFERANSER

1. International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. Om Waldenströms Makroglobulinemi Faktaark 2018 [Available from: <https://www.iwmf.com/sites/default/files/AboutWMExpandedFactSheet-Norwegian.pdf>.
2. Norsk Helseinformatikk. Waldenströms makroglobulinemi 2020 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/lymfekreft/waldenstroms-makroglobulinemi/>.
3. Blodkreftforeningen. Waldenströms sykdom (WM) 2017 [Available from: <https://www.blodkreftforeningen.no/waldenstroms-sykdom/>.
4. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituximab til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_016_Ibrutinib%20\(Imbruvica\)%20til%20behandling%20av%20Waldenströms%20makroglobulinemi%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_016_Ibrutinib%20(Imbruvica)%20til%20behandling%20av%20Waldenströms%20makroglobulinemi%20(metodevarsel).pdf).
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2020 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:3ed1339749fb85b1c91677079605e70baadab6f1/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf.
6. Treon SP, Hunter Z, Gustine J, Meid K, Xu L, Liu X, et al. MYD88 mutation status impacts overall survival and risk of histological transformation in Waldenstrom's macroglobulinemia. 2017;130(Supplement 1):4006-.
7. Krefregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Årsrapport 2018. 2018 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/16_arsrapport_2018_lymfoide_maligniteter_0.pdf.
8. Nye Metoder. Forslag til nasjonal metodevurdering 2014 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2015_010_Forslag.pdf.
9. European Medicines Agency. Preparatomtale Imbruvica 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf.
10. Pharmacyclics. Mechanism of Action. Ibrutinib works differently than existing chemotherapy and immunotherapy 2020 [Available from: <https://www.pharmacyclics.com/home/our-approach/mechanism-of-action>.
11. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. 2019;133(10):1011-9.
12. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. 2013;369(6):507-16.

13. Wang M, Goy A, Martin P, Ramchandren R, Alexeeva J, Popat R, et al. Efficacy and safety of single-agent ibrutinib in patients with mantle cell lymphoma who progressed after bortezomib therapy. American Society of Hematology Washington, DC; 2014.
14. European Medicines Agency. Imbruvica (ibrutinib). An overview of Imbruvica and why it is authorised in the EU. 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imbruvica-epar-medicine-overview_en.pdf.
15. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. 2015;372(15):1430-40.
16. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. 2018;378(25):2399-410.
17. Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Gertz MA, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. 2006;6(5):380-3.
18. ClinicalTrials.gov. Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Study Results. 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01614821?term=NCT01614821&draw=2&rank=1&view=results>.
19. Treon S, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Patterson C, et al. IBRUTINIB MONOTHERAPY PRODUCES LONG-TERM DISEASE CONTROL IN PREVIOUSLY TREATED WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA. FINAL REPORT OF THE PIVOTAL TRIAL (NCT01614821). 2019;37:184-5.
20. European Medicines Agency. Assessment report. Imbruvica. Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0001. 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
21. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. 2017;18(2):241-50.
22. The Lancet Oncology. Supplement to: Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al, on behalf of the iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; published online Dec 9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5). 2016.
23. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, et al. Ibrutinib treatment in Waldenström's macroglobulinemia: follow-up efficacy and safety from the iNNOVATE™ study. 2018;132(Supplement 1):149-.
24. Dimopoulos M, Trotman J, Tedeschi A, Matous J, Macdonald D, Tam C, et al. Efficacy and safety of single-agent ibrutinib in rituximab-refractory patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM): Initial results from an international, multicenter, open-label phase 3 substudy (iNNOVATE™): 195. 2016;173.

25. Pharmacyclics I. Protocol for: Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378:2399-410. DOI: 10.1056/NEJMoa1802917 2014 [Available from: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1802917/suppl_file/nejmoa1802917_protocol.pdf].
26. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE, Jop, management s. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. 2002;24(6):547-61.
27. European Medicines Agency. Assessment report. Imbruvica. Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0046. 2019.
28. Oza A, Rajkumar SV, Bc, Waldenström macroglobulinemia: prognosis and management. 2015;5(3):e394-e.
29. Sykehusinnkjøp. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler. 01.04.2020-31.03.2021 2020 [Available from: [https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%202007\),%20rituksimab%20\(LIS%202017\)%20og%20kolonis%20stimulerende%20legemidler%20\(LIS%202010\).pdf](https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%202007),%20rituksimab%20(LIS%202017)%20og%20kolonis%20stimulerende%20legemidler%20(LIS%202010).pdf)].
30. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>].

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Janssen setter pris på muligheten til å gi innspill til Legemiddelverket (SLV) sin forenklede metodevurdering av ibrutinib til behandling av waldenströms makroglobulinemi (WM), og har følgende kommentarer til rapporten.

SLV påpeker flere steder i rapporten at basert på tilgjengelige data er det ikke mulig å vurdere effekten av ibrutinib sammenlignet med de kombinasjonsbehandlingene som er anbefalt i Nasjonalt Handlingsprogram og som brukes ved WM i Norge i dag.

Dagens behandling til norske WM pasienter gis utenfor godkjent indikasjon. Det er viktig å påpeke at utfordringen med å fremskaffe data for relativ effekt mot relevant behandling i Norge, primært skyldes at de behandlingene som faktisk gis til norske WM pasienter, gis utenfor godkjent indikasjon (off-label) med svakt evidensgrunnlag (grad C) bestående av primært enarmede fase II studier med få inkluderte pasienter. Dette gjelder særlig i andre og senere linjers behandling.

Ibrutinib er per i dag det eneste legemiddelet i Norge som har en godkjent medisinsk indikasjon til WM og videre den eneste behandlingen ved terapivikt eller residiv som er godkjent med evidensgrad B i Nasjonalt handlingsprogram for WM fra 2020. Alle andre anbefalte kombinasjonsbehandlinger til behandling ved terapivikt eller residiv har i Handlingsprogrammet fått evidensgrad C. I henhold til Nasjonalt Handlingsprogram og de kliniske ekspertene som har bidratt til utarbeidelsen av disse retningslinjene er derfor dokumentasjonsgrunnlaget for å anbefale ibrutinib til WM i andre og senere behandlingslinjer sterkere, enn de kombinasjonsbehandlingene SLV mener at ibrutinib burde vært sammenlignet med, som per nå ikke har vist effekt gjennom randomiserte eller kontrollerte studier. Det svake evidensgrunnlaget for de kombinasjonsbehandlingene med kjemoimmunterapi som brukes og anbefales i Norge, er en hovedårsak til at det er utfordrene å dokumentere den relative effekten av ibrutinib.

Begrenset dokumentasjon av relativ effekt av ibrutinib versus behandling som tilbys i Norge, er likevel ikke ensbetydende med at ibrutinib ikke gir en mereffekt. Det påpekes av klinikere som SLV har vært i kontakt med at ibrutinib vil kunne ha en viktig plass i behandlingen av WM som et behandlingsalternativ i andre og senere behandlingslinjer der det per i dag er et udekket behov. Vår erfaring er at påstandene fra klinikerne SLV har vært i kontakt med vedrørende ibrutinib, dets nytte og betydning for norske pasienter, også støttes av et samlet klinisk miljø i Norge.

WM er en sjelden sykdom og det er en svært liten gruppe pasienter (anslagsvis 15 per år) som vil kunne få behandling med ibrutinib dersom det innføres. Ibrutinib vil kunne utgjøre et viktig nytt behandlingstilbud for denne avgrensede gruppen pasienter og vi håper derfor beslutningstakerne velger å innføre ibrutinib.