

Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2016_100 Imbruvica til behandling
av tidlegare ubehandla KLL

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28-04-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

Dei regionale helseføretaka har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta, Nye metoder. Stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016, ligg til grunn for prinsippa for prioritering i helsetenesta. Gjennom Nye metoder blir det gjort ei systematisk vurdering av legemiddel som er aktuelle for innføring i spesialisthelsetenesta, og slik bidra til at ressursane i helsetenestene blir brukt forsvarleg. Systemet blei lovfesta i 2019 og er ei nærare skildring av kan lesast på Nye metoder sine heimesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltståande legemiddel, såkalla hurtige metodevurderingar. Ei hurtig metodevurdering er ei kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerheit samt kostnader for det aktuelle legemiddelet. I tillegg blir alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen vurdert. Hurtige metodevurderingar har som føremål å gje eit grunnlag for å vurdere dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og alvorsgrad. Nytt og ressursbruk blir vurdert ved at ein reknar ut meirkostnaden for kvart "gode leveår" det nye legemiddelet gir samanlikna med dagens behandling. Med eit godt leveår meiner vi eit år med "perfekt" helse, dvs. heilt utan sjukdom/plager. På fagspråket definerer ein dette som eit kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og det er ein standardisert reknemetode som gjer det mogeleg å samanlikne nytten av behandlingar som blir brukt mot ulike sjukdommar. Legemiddelverket gjer ikkje vurderingar av forholdet mellom effekt og sikkerheit (nytte-risiko-balansen); dette blir utgreia av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under prosedyren for marknadsføringsløyve.

Det er alltid legemiddelfirmaet som har marknadsføringsløyve for det aktuelle legemiddelet som har dokumentasjonsplikt. Legemiddelverket kan gje rettleiing til legemiddelfirmaet og få tilleggsopplysningar frå firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukarar. Vanlegvis lagar Legemiddelfirmaet ein helseøkonomisk modell for å berekne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for eit "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I nokre saker er det bestilt ei forenkla metodevurdering, til dømes avgrensa til oppsummering av effekt og sikkerheit, eller ei etablering av relativ effekt. Rapporten frå Legemiddelverket blir då ofte supplert med et prisnotat frå Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS.

Beslutningsforum, som er satt saman av direktørane for dei regionale helseføretaka, tar den endelege avgjerda om innføring av nye legemiddel i spesialisthelsetenesta etter ei samla vurdering av dei tre prioriteringskriteria. Legemiddelverket har ikkje avgjerdsrett i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i grunnlaget for avgjerdene. Sykehusinnkjøp HF forhandlar pris på nye legemiddel i Nye metoder. Kor mykje samfunnet er villig til å betale for eit kvalitetsjustert leveår heng saman med alvorsgraden til sjukdommen. I tillegg kan legemiddel bli prioritert lågare dersom det er stor uvisse/låg kvalitet på tilgjengeleg dokumentasjon og/eller dersom det er store budsjettkonsekvensar.

Noko av informasjonen rapportane til Legemiddelverket kan vere underlagt teieplikt. Legemiddelverket vurderer ønskjer frå legemiddelfirmaet om unntak frå offentleg innsyn og tar stilling til om opplysningane er underlagt teieplikt (jf. forv.l. §13,1, sjå [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportane blir publiserte, og er tilgjengelege for alle på Legemiddelverkets heimesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV IMBRUVICA

Kva er Imbruvica (ibrutinib)?

Imbruvica (ibrutinib) er eit legemiddel som brukast til å behandle vaksne pasientar med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, ei form for blodkreft. Imbruvica kan både brukast åleine og saman med ein støttemedisin¹. Imbruvica skal brukast i staden for dagens standardbehandling til pasientar med sjukdommen. Standardbehandling for dei pasientane som blir vurdert her er ulike kombinasjonar av cellegift og antistoff, såkalla kjemoimmunterapi.

Kor alvorleg er kronisk lymfatisk leukemi?

Kronisk lymfatisk leukemi er ein sjukdom kor kvite blodceller, B-lymfocytar, utkonkurerar dei normale cellene i beinmergen (der blodcellene blir laga) og i lymfeknutar. Det er den vanlegaste forma for blodkreft i Noreg og om lag 350 personar får diagnosen årleg. Sjukdommen rammar i hovudsak eldre og gir ofte lite kliniske symptom. Dei aller fleste som blir råka av kronisk lymfatisk leukemi har ingen plager når diagnosen blir stilt. Etter kvart oppstår det symptom som skuldast svikt i produksjonen av normale blodceller. Dette kan mellom anna gi store lymfeknutar, slappheit og infeksjonar. Mange med sjukdommen treng ikkje behandling og kan ha normale leveutsikter, men hos nokre har sjukdommen eit meir alvorleg forløp. Dette gjeld særleg pasientar med nokre spesielle forandringar i kreftcellene som gjer at cellene får ekstra uheldige eigenskapar. Desse har også ofte dårlegare effekt av behandling enn andre pasientar. Mellom anna er skadar i ein signalveg inne i cellene som heiter TP53 (17p-delesjon/TP53-mutasjon) knytt til dårlegare prognose og behandlingseffekt, men også andre forandringar, som tap av genetisk materiale (delesjon) på kromosom 11 (11q-delesjon) og umutert IGHV-gen, er viktige.

Kven kan få behandling med Imbruvica?

Imbruvica er frå før tatt i bruk til pasientar med kronisk lymfatisk leukemi som har fått anna behandling tidlegare og til ubehandla pasientar *med* 17p-delesjon/TP53-mutasjon. I denne metodevurderinga er det tidlegare ubehandla pasientar *utan* 17p-delesjon/TP53 mutasjon som blir vurdert. I utgangspunktet dekkjer vurderinga både pasientar med og utan 11q-delesjon, men sidan gruppa med 11q-delesjon blir vurdert i [ei anna metodevurdering](#), er dei ikkje rekna med her. Kva for kjemoimmunterapi som blir brukt til desse pasientane i dag er mellom anna avhengig av i kva grad pasienten kan tole den aktuelle behandlinga. Legemiddelfirmaet Janssen-Cilag har berre levert dokumentasjon for pasientar som er for gamle (over 70 år) og/eller sjuke til å tole den sterkaste kjemoimmunterapibehandlinga (fludarabin, syklofosamid og rituksimab, forkorta FCR), og det er derfor berre behandlingstrengande eldre, svakare

Kva er ei metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderingar [her](#).

Kva meiner vi med eit *godt leveår*? Du kan lese meir om kva vi meiner med eit godt leveår [her](#).

Kva er kronisk lymfatisk leukemi? Du kan lese om sjukdommen på helsenorge.no

¹ Anti-CD20-antistoff, enten rituksimab eller obinutuzumab. I norsk klinisk praksis er det hovudsakleg rituksimab som er aktuelt å nytte til pasientar med KLL.

pasientar som ikkje er eigna for FCR-behandling og som ikkje har 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon, Legemiddelverket her har gjort vurderingar for. Denne gruppa utgjer truleg opp mot 80 pasientar årleg.

Kva nytte har Imbruvica?

Det er først aktuelt å starte behandling av kronisk lymfatisk leukemi når ein får symptom frå sjukdommen. Det finnest i dag ingen legemiddel som kan gjere ein heilt frisk, og målet med behandlinga er derfor å bremse utviklinga og gi betre overleving og livskvalitet. Imbruvica blokkerer funksjonen til eit protein i kreftcellene som er viktig for at kreftcellene skal overleve og flytte seg målretta rundt i kroppen. Dette gjer at det blir laga mindre kreftceller i kroppen.

Kva for legemiddel ein vel til behandling av kronisk lymfatisk leukemi må tilpassast kvar enkelt pasient og avhenger mellom anna av alder, allmenntilstand, symptom og utviklinga til sjukdommen. Til pasientar utan forandringane 11q-delesjon eller 17p-delesjon/TP53-mutasjon og som ikkje toler behandling med FCR, er behandling med mildare kjemoimmunterapi som bendamustin + rituksimab, forkorta BR, eller klorambucil + rituksimab aktuelle i dag. Av desse behandlingane er BR den mest effektive, men har også meir biverknader enn klorambucil + rituksimab. Klorambucil + rituksimab blir derfor berre nytta til dei aller eldste og svakaste pasientane.

Korleis er nytten av behandlinga undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Imbruvica til pasientar med tidlegare ubehandla KLL er undersøkt i fleire kliniske studiar. Dei tre mest relevante studiane inkluderte til saman over 1000 pasientar som vart trekt ut til å få behandling anten med Imbruvica (åleine eller i kombinasjon med ein støttemedisin²) eller med BR eller klorambucil (åleine eller i kombinasjon med ein støttemedisin³). I studiane følgde ein pasientane over fleire år og undersøkte kor mange i kvar gruppe som framleis var i live utan at sjukdommen hadde vidareutvikla seg (progrediert). Desse tre studiane viste at sjukdommen ikkje hadde progrediert etter to år hos 80 til 88 % av pasientane som var behandla med Imbruvica, mot 74 % for pasientar behandla med BR og 34-37 % av pasientane som hadde fått klorambucilbasert behandling. Den eine studien viste at fleire av pasientane som blei behandla med Imbruvica var i live etter to år enn pasientane som blei behandla med klorambucil (98 % mot 85 %), mens studie to viste ingen forskjell (86 % mot 85 %) når Imbruvica og klorambucil blei samanlikna og begge behandlingane blei gitt saman med støttemedisin (obinutuzumab). I studien kor Imbruvica blei samanlikna med BR var det heller ingen forskjell i overleving; i denne studien var over 90 % av pasientane framleis i live etter to år.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiane og budsjettmodellen som legemiddelfirmaet Janssen-Cilag har laga. I studiane er Imbruvica samanlikna med dei behandlingane som er tilgjengelege for den aktuelle pasientgruppa i norsk klinisk praksis i dag. Studiane inkluderer pasientar som ikkje toler den kraftigaste

² Rituksimab eller obinutuzumab

³ Rituksimab eller obinutuzumab

kjemoimmunoterapibehandlinga FCR, og kan derfor i all hovudsak reknast som representative for pasientgruppa som Janssen-Cilag har sendt inn dokumentasjon for. I dei kliniske studiane har effekten av Imbruvica blitt studert over ulike tidsrom, opp mot fem år. Studiane viser at Imbruvica bremsar utviklinga av KLL meir enn dagens behandling og gjer at det tar lenger tid før pasientane treng ny behandling. Effekten er vesentleg større samanlikna med klorambucilbasert behandling enn BR. Resultata for overleving viser at pasientane lev om lag like lenge uavhengig om dei får Imbruvica, BR eller klorambucil med støttebehandling.

Kronisk lymfatisk leukemi er ein sjukdom som for dei fleste pasientane har eit langvarig, kronisk forløp og som ikkje i seg sjølv er dødeleg. Sjukdomsutviklinga er påverka av fleire andre faktorar enn kva for behandling pasienten får første gang han eller ho mottok behandling. Mellom anna vil kor frisk pasienten er elles og kva for forandringar som skjer i kreftcellene verke inn på kva for behandling pasientane får dersom dei treng fleire behandlingsrundar. Desse faktorane vil også vere med å påverke overlevinga til pasienten.

I tillegg til faktorane over, har dokumentasjonen og studiane nokre svakheiter som bidreg til at det er utfordringar med å vurdere kva nytte behandlinga med Imbruvica vil ha for norske pasientar over tid:

- Studiane er ikkje eigna til å gi eit totalbilette av kva for behandling som samla sett gir best utfall for pasienten. Det manglar studiar som t.d. samanliknar BR gitt først og Imbruvica ved progresjon mot Imbruvica gitt først og BR ved progresjon.
- Det er fleire pasientar med i studiane som har skada TP53-signalveg. Desse pasientane har truleg størst nytte av behandling med Imbruvica og har allereie tilgang på behandlinga i norsk klinisk praksis. At desse pasientane er med i studiane kan gjere at studiane viser ein større meireffekt av Imbruvica enn det ein vil sjå for pasientgruppa som blir vurderte i denne metodevurderinga.

Kva kostar Imbruvica

Det kostar om lag 65.000 kroner for ein månads legemiddelbehandling med Imbruvica, dersom dosering blir gitt i tråd med bruksrettleiinga for korleis et legemiddels skal brukast i preparatomtalen.

Kva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasientar som blir behandla med Imbruvica får ein vesentleg lengre periode utan at sjukdommen vidareutviklar seg enn pasientar som blir behandla med klorambucil. Samanlikna med BR er nytten ikkje like tydeleg. Sjølv om det går lenger tid før sjukdommen vidareutviklar seg, er det ikkje sett at dette gjer at pasientane lev lenger. Dette kan mellom anna skuldast at pasientar som får dagens standardbehandling vil ha mogelegheit til å få Imbruvica dersom sjukdommen vidareutviklar seg også i dag. I tillegg er det vesentleg at kronisk lymfatisk leukemi sjeldan er ein dødeleg sjukdom. Det må vi ta omsyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Sidan Imbruvica gjer at det lenger tid før pasienten treng å få ny behandling enn med dagens standardbehandling. Dette påverkar kostnader av behandlinga. Imbruvica er eit legemiddel som gis til pasienten heilt til sjukdommen vidareutviklar seg eller pasienten ikkje toler behandlinga slik at dei samla behandlingarkostnadane blir høge. Dette skil seg frå legemidla som nyttast i dag og som Imbruvica blir

samanlikna mot: desse har til felles at behandlingstida er tidsavgrensa og legemidla blir gitt til pasientane med faste intervall over eit tidsrom på opptil eit år.

Ein månads behandling med Imbruvica kostar om lag 65 000 kroner⁴ for kvar pasient. Det tilsvarar rundt 765 000 kroner for eit års behandling. Dersom pasienten toler behandlinga vil ein vanlegvis fortsetje med Imbruvica heilt til pasienten får tilbakefall og kreftsjukdommen vidareutviklar seg. Dei fleste vil derfor stå på behandling i mange år.

Sjølv med god behandling vil ikkje kronisk lymfatisk leukemi kunne kurerast. En person med sjukdommen vil derfor kunne oppleve lågare livskvalitet enn ein person heilt utan sjukdom, og sjølv om kronisk lymfatisk leukemi oftast ikkje er dødeleg, vil dei som blir råka få færre «gode leveår» enn ein heilt frisk person. For å kunne rekne på forholdet mellom nytte og kostnad ved bruk av Imbruvica må vi rekne om prisen til det vi kallar kostnaden for eit «godt leveår» (på fagspråket kalla «kvalitetsjustert leveår»). Sidan dette er ei forenkla metodevurdering, er ikkje kostanden for eit «godt leveår» blitt talfesta. Kostnadane for BR og klorambucil er relativt like, men sidan nytten for Imbruvica er størst samanlikna med klorambucil, kan ein venta at kostnadane for helseforbetringa ein får med Imbruvica (målt som «gode leveår») vil vere lågare for pasientar som i dag får klorambucilbasert behandling enn for pasientar som får BR.

Kven avgjer om Imbruvica skal takast i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringa av sjukehusmedisinar er å gjere ei vurdering av kostnaden ved den helseforbetringa (målt som «gode leveår») ein får med det nye legemiddelet samanlikna med den behandlinga ein gir i dag. Sidan dette er ei forenkla vurdering har vi ikkje talfesta desse. Kor mykje det norske samfunnet er villig til å betale for eit «godt leveår», er avhengig av kor alvorleg sjukdommen er. Beslutningsforum, som er sett saman av direktørane for helseføretaka, fattar avgjerda om innføring av nye behandlingar i norske sjukehus.

⁴ Berekningane er basert på den apoteka sin maksimale utsalspris inkludert meirverdiavgift, såkalla maksimal AUP.

INNHALD

FORORD.....	2
VURDERING AV IMBRUVICA.....	3
INNHALD	7
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING.....	10
1.2 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI	11
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.4 BEHANDLING AV TIDLEGARE UBEHANDLA KLL	12
1.4.1 <i>Behandling med ibrutinib</i>	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
1.4.3 <i>Plassering av ibrutinib i behandlingstilbodet til tidlegare ubehandla pasientar med KLL</i>	14
1.4.4 <i>Komparator</i>	15
1.4.5 <i>Pasientgrunnlag</i>	17
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	20
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR.....	20
2.2 RESULTAT FRÅ RELEVANTE KLINISKE STUDIAR	23
3 BUDSJETTKONSEKVENSAER	29
4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	31
REFERANSAR	33
APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREKNINGAR.....	36
A.1 <i>Budsjettkonsekvensar</i>	36
A.1.2 <i>Estimat for tal på pasientar som er aktuelle for behandling</i>	36
A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	38
A.1.4 <i>Budsjettkonsekvensar legemiddelkostnadar for spesialisthelsetenesta</i>	40
VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT	43

LOGG

Bestilling:	ID 2016_002
Bestillingsordlyd:	Hurtig metodevurdering gjennomføres for Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS
Preparat:	Imbruvica
Virkestoff:	Ibrutinib
Indikasjon:	Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
ATC-nr:	L01EL01
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidinga	21-10-2014
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	04-02-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2020
Klinikarar kontakta første gang	23-09-2021
Legemiddelverket bedt om ytterlegare dokumentasjon	11-05-2021, 31-08-2021
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	17-06-2021, 21-09-2021
Rapport ferdig:	28-04-2022
Saksbehandlingstid:	492 dagar, av desse var 58 dagar i påvente av ytterlegare opplysningar frå legemiddelfirma. Dette gjer ei reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 434 dagar.
Saksutgreiarar:	Gudrun Seeberg Boge Camilla Hjelm
Kliniske ekspertar	Geir Erland Tjønnfjord, OUS I tillegg er det nytta innspel frå dei relaterte metodevurderingane ID2019_100 (G. Tjønnfjord) og ID2020_033 (P. Meyer).
Legemiddelverket er ansvarleg for innhaldet i rapporten. Kliniske ekspertar har bidrege med opplysningar om norsk klinisk praksis innan fagfeltet. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i noko konsensusprosess eller hatt ein «peer-review» funksjon.	

ORDLISTE

1L	Førstelinjebehandling
2L	Andrelinjebehandling
AE	Adverse event
B	Bendamustin
BCL	B-celle-lymfom
BR	Bendamustin+Rituksimab
BTK	Brutons tyrosinkinase
CI	Konfidensintervall
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
Cl	Klorambucil
CR	Complete response
CrI	Kredibilitetsintervall (credible interval)
CUA	Kostnad-nytte-analyse (cost utility analysis)
DSA	Deterministisk sensitivitetsanalyse
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FCR	Fludarabin + cyclofosamid + rituksimab
IGHV	Immunoglobulin heavy chain gen
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INV	Utprøvervurdert (investigator assessed)
ITC	Indirect treatment comparison
IRC	Uavhengig ekspertkomité (independent review comitee)
IRR	Infusjonsrelaterte reaksjoner
iwCLL	International workshop on chronic Lymphocytic Leukemia
KLL (CLL)	Kronisk lymfatisk leukemi (chronic Lymfatic leukemia)
KM	Kaplan-Meier
NMA	Nettverks meta-analyse
O	Obinutuzumab
OS	Totaloverlevelse (overall survival)
PFS	Progresjonsfri overlevelse (progression free survival)
PPS	Post-progression survival
PR	Partiell respons
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår (Quality-adjusted life year)
R/R	Refraktær/relapserende
SE	Standard error
SLR	Systematic litterature review
TLS	Tumorlysesyndrom
TN	Tidligere ubehandlet (treatment naïve)
ToT	Time on treatment
TTNT	Time to next treatment
uMRD	Undetectable minimal residual disease
Ven	Venetoklaks (Venclyxto)
VenO	Venetoklaks + obinutuzumab
VR	Venetoklaks + rituksimab

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderinga har Legemiddelverket oppsummert effekt, sikkerheit og kostnader av ibrutinib (Imbruvica) til behandling av vaksne pasientar med tidlegare ubehandla kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ibrutinib fekk første gang marknadsføringsløyve i Europa i oktober 2014 (1). I desember 2015 vedtok Beslutningsforum at ibrutinib skulle innførast til vaksne KLL-pasientar som har mottatt minst ei tidlegare behandling. Ibrutinib vart samstundes innført i førstelinje til pasientar med 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon (ID2013_030 (2)). Dei seinare åra har fleire indikasjonsutvidingar for ibrutinib, både som monoterapi og i kombinasjon med anti-CD20-antistoff, blitt godkjende av det europeiske legemiddelbyrået, EMA. Som eit resultat av dette har Bestillerforum bestilt ulike metodevurderingar av ibrutinib til KLL (ID2016_002 (3), ID2020_033 (4) og ID2020_035 (5)).

Denne metodevurderinga tar utgangspunkt i bestilling ID2016_002. Den originale ordlyden i denne bestillinga var at «Hurtig metodevurdering gjennomføres for Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av vaksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi.». Janssen-Cilag hadde ikkje levert dokumentasjon i denne saka då Nye Metoder i januar 2020 gjennomgjekk saker som var bestilt, men kor det ikkje var levert dokumentasjon til Legemiddelverket. For bestillinga som ligg til grunn for denne metodevurderinga blei det 27. januar 2020 bestemt at det skulle gjerast *ei forenkla metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader*. Det er denne oppdaterte bestillingsordlyden som ligg til grunn for denne metodevurderinga.

Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag i desember 2020. Janssen-Cilag meiner at ibrutinib hovudsakeleg vil vere eit alternativ til eldre, frå 65-70-års alder, svakare pasientar. I innsendt dokumentasjon har Janssen-Cilag derfor ikkje inkludert pasientar eigna for behandling med fludarabin i kombinasjon med syklofosamid og rituksimab (i det vidare forkorta FCR) som i dag blir nytta til dei friskaste og yngste pasientane. Sidan ibrutinib frå tidlegare er innført til pasientar med 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon, er heller ikkje pasientar med desse forandringane inkludert.

BCL2⁵-hemmaren venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20-antistoff er innført til pasientar med 11q-delesjon. Pasientar med 11q-delesjon fell i utgangspunktet innunder bestillingsordlyden for denne bestillinga og var i tråd med dette inkludert i innsendt dokumentasjon frå Janssen-Cilag. Sidan det føreligg ei eiga bestilling for undergruppa av pasientar med 11q-delesjon, er det ikkje gjort eigne vurderingar for denne undergruppa, og både vurderingar og budsjettberekningar for pasientar med 11q-delesjon er samla i bestilling ID2020_033.

I innsendt dokumentasjon hadde Janssen-Cilag først inkludert både venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab og BTK⁶-hemmaren acalabrutinib som komparatorar. Sidan verken venetoklaks eller

⁵ B-celle-lymfom-2

⁶ Bruton's tyrosinkinase

acalabrutinib er innført til pasientar utan 11q-delesjon eller 17p-delesjon/TP53-mutasjon, har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i oppdaterte budsjettberekningar frå Janssen-Cilag utan desse legemidla som komparatorar i denne vurderinga.

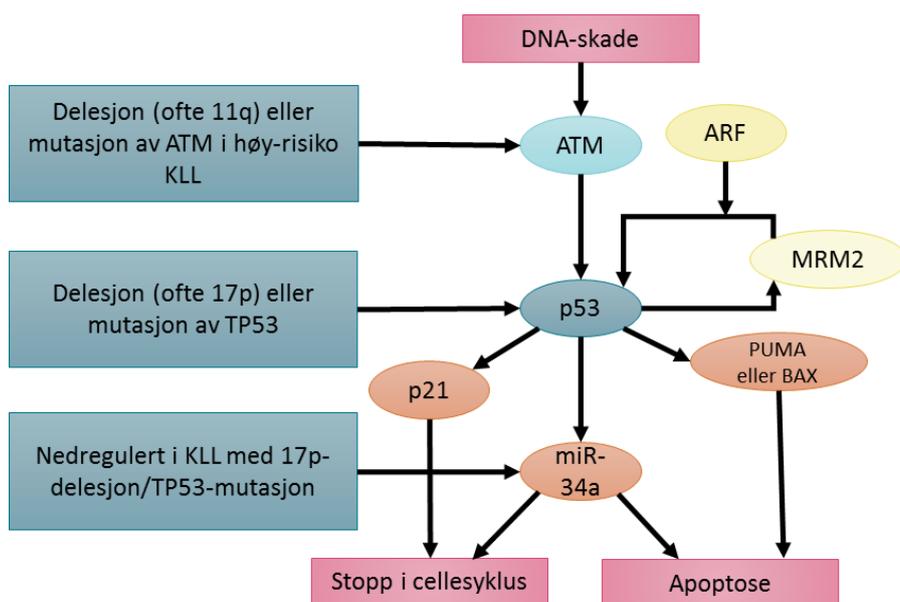
Denne metodevurderinga inkluderer ei vurdering av ibrutinib som behandling for

- Eldre, svakare pasientar utan 17p-delesjon/TP53-mutasjon som i dag får behandling med bendamustin i kombinasjon med rituksimab (i det vidare forkorta BR) eller klorambucil i kombinasjon med anti-CD20-antistoff, enten rituksimab eller obinutuzumab (i det vidare forkorta Clb + anti-CD20).

Følgjeleg blir det berre gjort vurderingar for ei undergruppe av populasjonen i bestillinga; vaksne med tidlegare ubehandla KLL. Bestillingsordlyden følger indikasjonsordlyden for ibrutinib «*monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av vaksne med tidlegare ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)*». Vurderinga inneheld heller ingen vurdering av kostnadseffektivitet.

1.2 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

Kronisk lymfatisk leukemi, KLL, er ein sjukdom kor immunceller, B-lymfocytter, veks og deler seg uhemma. Sjukdommen er den vanlegaste forma for leukemi (blodkreft) og årsak til nær halvparten av alle leukemifelle hos pasientar over 65 år. Median alder ved diagnose er kring 72 år og sjukdommen er vanlegare hos menn enn hos kvinner (6, 7). Ifølgje årsrapporten til Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide malignitetar blei det rapportert 306 nye tilfelle av KLL i 2019 (8). Førekosten av nye tilfelle har vore rimeleg stabil dei siste 20 åra, men som følgje av betra behandling har ein sett ei tydeleg betring i relativ overleving. Denne betringa er venta å fortsette framover. Femårs totaloverleving («overall survival», OS) i Noreg er om lag 88 % (8), men prognosen og behovet for behandling heng mellom anna saman med kor



Figur 1. Genetiske endringar knytt til TP53-signalvegen (forenkla illustrasjon)

alvorleg sjukdommen er på diagnosetidspunktet (Binet stadium), alderen til pasienten, cytogenetiske avvik og genetiske mutasjonar (9). Ein monoklonal B-lymfocytose kan ofte påvisast fleire år før KLL gir kliniske symptom, og det er stor variasjon i behovet for behandling; berre kring 20 % av pasientane har trong til behandling på diagnosetidspunktet (6). Mens nokre pasientar aldri blir behandlingstrengande, treng andre fleire behandlinglinjer. Ved diagnose har om lag 70 % av pasientane cytogenetiske avvik (10), kor dei vanlegaste er tap av genetisk materiale (delesjonar) og/eller mutasjonar (6).

Dei kjemoimmunterapiregima som nyttast til behandling av KLL i dag er avhengig av ein fungerande TP53-signalveg for å ha effekt (Figur 1). Cytogenetiske avvik som skadar denne signalvegen, slik som 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q-delesjon, gir derfor dårleg effekt av denne typen behandling (7, 11). Somatisk hypermutasjon i IgHV-genet («Immunoglobulin heavy chain») til KLL-cellene har også innverknad på prognosen og tida i remisjon ved bruk av kjemoimmunterapi. Kronisk lymfatisk leukemi med umutert IgHV-gen er sett i samband med ein vesentleg dårlegare prognose enn KLL med mutert IgHV-gen (7, 12). Dei ulike cytogenetiske forandringane ved KLL kan opptre samstundes, og det er venta at dei fleste pasientane som har 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11p-delesjon også har umutert IgHV-gen.

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Prognosen, og med det graden av alvor ved KLL heng saman med prognostiske faktorar. Tidlegare publikasjonar viser at medianoverleving varierer frå 24 år ved mutert IgHV-gen, til om lag 8 år ved umutert IgHV-gen, 6,5 år ved 11q-delesjon og berre 2,5 år for pasientar med 17p-delesjon (13, 14). Sidan dette er ei forenkla metodevurdering med formål å oppsummere relativ effekt, sikkerheit og kostnader av ibrutinib, har ikkje Legemiddelverket utført tentative berekningar av alvorgrad.

1.4 BEHANDLING AV TIDLEGARE UBEHANDLA KLL

1.4.1 Behandling med ibrutinib

- Indikasjon
 - Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av vaksne pasientar med tidlegare ubehandla KLL.
 - Som monoterapi eller i kombinasjon med BR til behandling av vaksne med KLL som har fått minst ei tidlegare behandling.
- Verknadsmekanisme

Potent, småmolekylær signalvegshemmar av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib gir vedvarande hemming av enzymaktiviteten til BTK som er eit viktig signalmolekyl i B-celleantigenreseptor- (BCR) og cytokinreseptorsignalvegane. BCR-signalvegen er involvert i patogenesen ved fleire typar B-cellekreft, inkludert KLL. BTK aktiverer signalvegar som er nødvendige for migrasjon av B-celler, kjemotakse og adhesjon. Ibrutinib hemmar proliferasjon og overleving av maligne B-celler *in vivo*, samt cellemigrasjon og substratadhesjon *in vitro*.
- Dosering

Anbefalt dose, enten som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling, er 420 mg (tre 140 mg kapslar) ein gang dagleg. Behandlinga skal fortsette til sjukdommen progredierer eller til pasienten ikkje lenger toler behandlinga.

- Biverknader
Dei vanlegaste biverknadane ($\geq 20\%$) er diaré, nøytropeni, muskel-skjelettsmerter, utslett, blødingar (t.d. blåmerke), trombocytopeni, kvalme, feber, leddsmerter og infeksjonar i øvre luftveggar. Dei vanlegaste biverknadane av grad 3 til 4 ($\geq 5\%$) er nøytropeni, lymfocytose, trombocytopeni, pneumoni og hypertensjon.

Sjå preparatomtalen til «Imbruvica» (15) for meir informasjon.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalingar/norsk klinisk praksis

Anbefalingar for behandling av pasientar med tidlegare ubehandla KLL er gitt i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» (6). Handlingsprogrammet vart sist oppdatert i mars 2021, men det er etter dette publisert ei eiga oppdatering for KLL på norsk hematologisk selskap sine heimesider (16). Legemiddelverket har fått opplyst frå det kliniske miljøet at oppdateringa for KLL er planlagt i å skulle inkludrast i det nasjonale handlingsprogrammet. Det er derfor denne som ligg til grunn for dei refererte behandlingsanbefalingane i denne metodevurderinga.

Ved diagnose er dei fleste (om lag 80 %) av pasientane i Binet stadium A (Tabell 1), og diagnosen blir vanlegvis oppdaga tilfeldig. Det er ikkje anbefalt å behandle asymptomatiske pasientar i Binet stadium A.

Tabell 1. Stadieinndeling av KLL etter Binet (6)

Stadium	A	B	C
Tal på involverte lymfeknuteregionar	0–2	3–5	0–5
Hemoglobin (g/dL)	>10	>10	<10
Trombocytar ($10^9/L$)	>100	>100	<100

Fem definerte lymfoide regionar: hals (inkluderer lymfoide organ i nase-svelgrommet), aksiller, lyske, milt og lever. Lymfeknutesvulst i ein region blir gitt vektall 1 uavhengig av om affeksjonen er ein-sidig eller dobbeltsidig.

Anbefalingane om førstelinjebehandling frå handlingsprogrammet (16):

- Det er anbefalt å velje behandling basert på sjukdomsstadium, funksjonsnivå, komorbiditet og prognostiske faktorar som IgHV-mutasjonsstatus og genetiske avvik, spesielt 17p-delesjon/TP53-mutasjon.
 - Behandlingstrengande yngre (<65-70 år) pasientar i god form og utan vesentlege komorbiditetar som har mutert IgHV-gen bør bli behandla med FCR når behandlingsmålet er livsforlenging.
 - Behandlingstrengande yngre (<65-70 år) pasientar i god form og utan vesentlege komorbiditetar som har som har umutert IgHV-gen bør bli behandla med ibrutinib, men fram til det føreligg eit vedtak hos Beslutningsforum som opnar for slik behandling er FCR behandlingsvalet.
 - For eldre (>65-70 år) pasientar med god funksjonsstatus og mutert IgHV-gen er BR eit godt behandlingalternativ.

- Eldre (>65-70 år) pasientar og pasientar med vesentlege komorbiditetar bør bli behandla med ein BTK-hemmar eller ein BCL-2-hemmar, men fram til det føreligg eit vedtak hos Beslutningsforum som opnar for slik behandling er kjemoimmunterapi (klorambucil + anti-CD20-antistoff) behandlingssvalet.
- Behandlingstrengande pasientar med 17p-delesjon/TP53-mutasjon bør bli vurderte for behandling med ein BTK-hemmar eller ein BCL-2-hemmar uavhengig av alder.

1.4.3 Plassering av ibrutinib i behandlingstilbodet til tidlegare ubehandla pasientar med KLL

I handlingsprogrammet er det presisert at dersom ein baserer behandlingsval på reine medisinske vurderingar, vil FCR berre vere indisert som førstelinjebehandling ved behandlingstrengande KLL hos yngre pasientar utan komorbiditet og med mutert IgHV-gen (16). Ved å legge desse anbefalingane frå handlingsprogrammet til grunn vil truleg ibrutinib også bli brukt til yngre pasientar med IgHV-umutert KLL som i dag får FCR, dersom ibrutinib blir innført i tråd med ordlyden i bestillinga for denne metodevurderinga.

I innsendt dokumentasjon refererer Janssen-Cilag til tilgjengeleg litteratur (17-22) og har, basert på dei faktorane dei meiner er relevante, delt inn behandlingstrengande førstelinjepasientar i tre kategoriar:

- Høgrisikopasientar utan 17p-delesjon/TP53-mutasjon
 - Pasientar frå og med 70 år og/eller som er svake (ueigna for full dose kjemoimmunterapi), utgjer om lag 58 % av symptomatiske pasientar) og har umutert IgHV-gen.
- Lågrisikopasientar utan 17p-delesjon/TP53-mutasjon
 - Pasientar under 70 år som tolererer full dose kjemoimmunterapi, utgjer om lag 34 % av symptomatiske pasientar og/eller har mutert IgHV-gen.
- Pasientar med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, utgjer om lag 8 % av symptomatiske pasientar.

Det vil vere pasientar med 11q-delesjon, både blant høg- og lågrisikograppa, og desse er venta å utgjere mellom 10 % - 17 % av pasientane. Det er uklart i kor stor grad det kan ventast at pasientar med 17p-delesjon/TP53-mutasjon har samtidig 11q-delesjon, og det er lite tilgjengeleg litteratur om dette.

Klinikarinnspel i samband med metodevurdering ID2020_033 meiner desse forandringane i liten grad førekjem samstundes hos tidlegare ubehandla pasientar.

Janssen-Cilag har rekna med at det berre er pasientane dei definerer som høgrisikopasientar, altså eldre pasientar med komorbiditetar og med umutert IgHV, men utan 17p-delesjon/TP53-mutasjon, som er aktuelle for vurdering i denne metodevurderinga. Janssen-Cilag si avgrensing i innsendt dokumentasjon, kor dei har lagt til grunn at ibrutinib berre vil bli brukt til pasientar som ikkje kan tole behandling med FCR, skil seg altså frå anbefalingane handlingsprogrammet.

I handlingsprogrammet er det trekt fram at sjølv om det kan vere gevinst reint medisinsk i å velje anna behandling enn kjemoimmunterapi til alle andre pasientgrupper enn IgHV-muterte unge, friske pasientar, vil kostnadane ved eit slikt val utfordre gevinsten (16). Sidan Janssen-Cilag i innsendt dokumentasjon sjølv har gjort ei vurdering kor dei avgrensar bruken av ibrutinib til pasientar som ikkje kan tole FCR-behandling, og ikkje har levert dokumentasjon som gir grunnlag for å samanlikne ibrutinib mot FCR, er det

slik bruk som er vurdert i denne metodevurderinga. Ifølgje tilrådingane i handlingsprogrammet vil ibrutinib komme som eit alternativ til alle pasientar som i dag blir behandla med enten BR eller klorambucil + anti-CD20-antistoff, ikkje avgrensa til pasientar med umutert IgHV-gen. Med utgangspunkt i dagens situasjon kan det derfor ventast at ibrutinib vil fortrenge bruk av BR og klorambucil + anti-CD20-antistoff.

Sjølv om pasientar med 11q-delesjon, som nemnd tidlegare, fell innunder ordlyden til denne bestillinga og pasientar med denne forandringa også inngår i dei kliniske studiane som utgjør dokumentasjonsgrunnlaget i denne saka, er dette ei gruppe som det kliniske fagmiljøet meiner har eit særleg stort medisinsk behov uavhengig av andre risikofaktorar som t.d. alder og IgHV-mutasjonsstatus. Dette er grunnen til at fagmiljøet har ønska ei eiga vurdering for denne undergruppa. Vurderingar og budsjettberekningar for denne gruppa er derfor samla i bestilling ID2020_033 (4) og blir ikkje nærare omtala her.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at bendamustin i kombinasjon med rituksimab og klorambucil i kombinasjon med eit anti-CD20-antistoff (rituksimab eller obinutuzumab) er relevante komparatorar for denne metodevurderinga.

I samband med metodevurderinga 2020_033 har Legemiddelverket fått innspel frå ein klinisk ekspert om at bruk av BR ikkje er tilrådd grunna smittesituasjonen for COVID-19. Dette skuldast at kombinasjonen mellom bendamustin og rituksimab hindrar både T- og B-celler, og at pasientane derfor vil ha særst dårleg beskyttelse mot virus og sterkt nedsett vaksineeffekt. Det er ingen studiar som enno har sett på denne problemstillinga hos pasientar med KLL, men dette omsynet vil truleg likevel påverke den faktiske fordelinga mellom komparatorane som er aktuelle i denne saka. Legemiddelverket har verken grunnlag til å gjere vurderingar av kor stor denne effekten er, eller kor lenge ein kan vente at ein slik påverknad vil vare. Dei vidare vurderingane er derfor gjort med utgangspunkt i tilrådingane i handlingsprogrammet utan spesielle omsyn til påverknad frå COVID-19.

Utan omsyn til COVID-19 har det kliniske miljøet gitt innspel til at BR er den behandlinga som i størst grad blir nytta til den aktuelle pasientgruppa i dag. Den faktiske fordelinga mellom BR og klorambucil + anti-CD20-antistoff er usikker, men klinikarane estimerer at om lag $\frac{3}{4}$ av aktuell populasjon blir behandla med BR og $\frac{1}{4}$ med klorambucil + anti-CD20-antistoff.

Behandling med bendamustin (i kombinasjon med rituksimab)

- Indikasjon (relevant for KLL)
Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet-stadium B eller C) hos pasientar som ikkje er eigna for kombinasjonsbehandling med fludarabin
- Verknadsmekanisme
Cytostatikum med antineoplastisk og cytocid effekt, hovudsakeleg via kryssbinding av enkle og doble DNA-trådar ved alkylering som fører til at DNA-matriksfunksjonar og DNA-syntese og –reparasjon blir hemma.

- Dosering (kombinasjon med rituksimab)
90 mg/m² i.v. dag 1 og 2 i syklus á 28 dagar i inntil 6 syklusar.
- Biverknader
Dei vanlegaste biverknadene er beinmargsdepresjon med spesielt leukopeni og trombocytopeni, kvalme og oppkast, infeksjonar og trøyttheit. Andre biverknader er hudreaksjonar, håravfall og hypotensjon. Tumorlysesyndrom er rapportert. Det er observert alvorlege og dødelege infeksjonar og andre biverknader etter bruk av bendamustin, både i kliniske studiar og etter at legemiddelet har vore i vanleg bruk.

For meir informasjon sjå preparatomtalen og doseringsanbefalingar i handlingsprogrammet for maligne blodsjukdommar (16, 23).

***Behandling med rituksimab (i kombinasjon med bendamustin eller klorambucil)*⁷**

- Indikasjon (relevant for KLL)
I kombinasjon med kjemoterapi indisert for pasientar med tidlegare ubehandla og residiverande/refraktær KLL.
- Verknadsmekanisme
Kimært (humant/murint) monoklonalt, glykosylert IgG1 antistoff retta mot antigenet CD20, eit plasmamembranprotein spesifikt for forstadiar av B-lymfocytter og B-cellederiverte neoplasiar. Ved binding til CD20 blir det rekruttert immune effektorfunksjonar som medierer lysing av B-celler.
- Dosering (i kombinasjon med cytostatika)
Ved første syklus kan rituksimab bli gitt dagen før cytostatika eller fordelast på to dagar. Ved seinare kurar skal rituksimab bli gitt på dag 1. Dosering er 375 mg/m² i.v. ved første kur og 500 mg/m² i.v. ved seinare kurar. Behandlinga skal repeterast kvar 28. dag i inntil 6 syklusar.
- Biverknader
Mogelegheita for reaktiviering av hepatitt B-virus og progressiv multifokal encefalopati er viktig. Pasienten skal overvakast regelmessig med omsyn til nye eller forverra nevrologiske symptom. I samband med infusjonen, mest uttalt dei første gangane, kan det komme reaksjon med feber, trøyttheit, hovudverk, muskel- og leddsmerter, kvalme, diaré og urtikaria/utslett; i sjeldne tilfelle utviklast eit meir dramatisk anafylaktisk bilete med angioødem, bronkospasme og blodtrykksfall og ein må vere forsiktig ved behandling av pasientar med redusert lungekapasitet eller med tumorinfiltrasjon i lungene. Disseminert intravaskulært koagulasjonssyndrom er også observert.

For meir informasjon sjå preparatomtalen og doseringsanbefalingar i handlingsprogrammet for maligne blodsjukdommar (16, 24).

⁷ I dei gjeldande anbefalingane frå LIS for onkologiske og kolonistimulerande legemiddel er rituksimab og obinutuzumab rangerte i same anbudsgruppe og vurdert som fagleg likeverdige. I nåverande avtaleperiode er rituksimab vinnar av anbudet. Dette inneber at det i klinisk praksis normalt skal vere rituksimab som skal brukast. For dosering av obinutuzumab, sjå preparatomtalen.

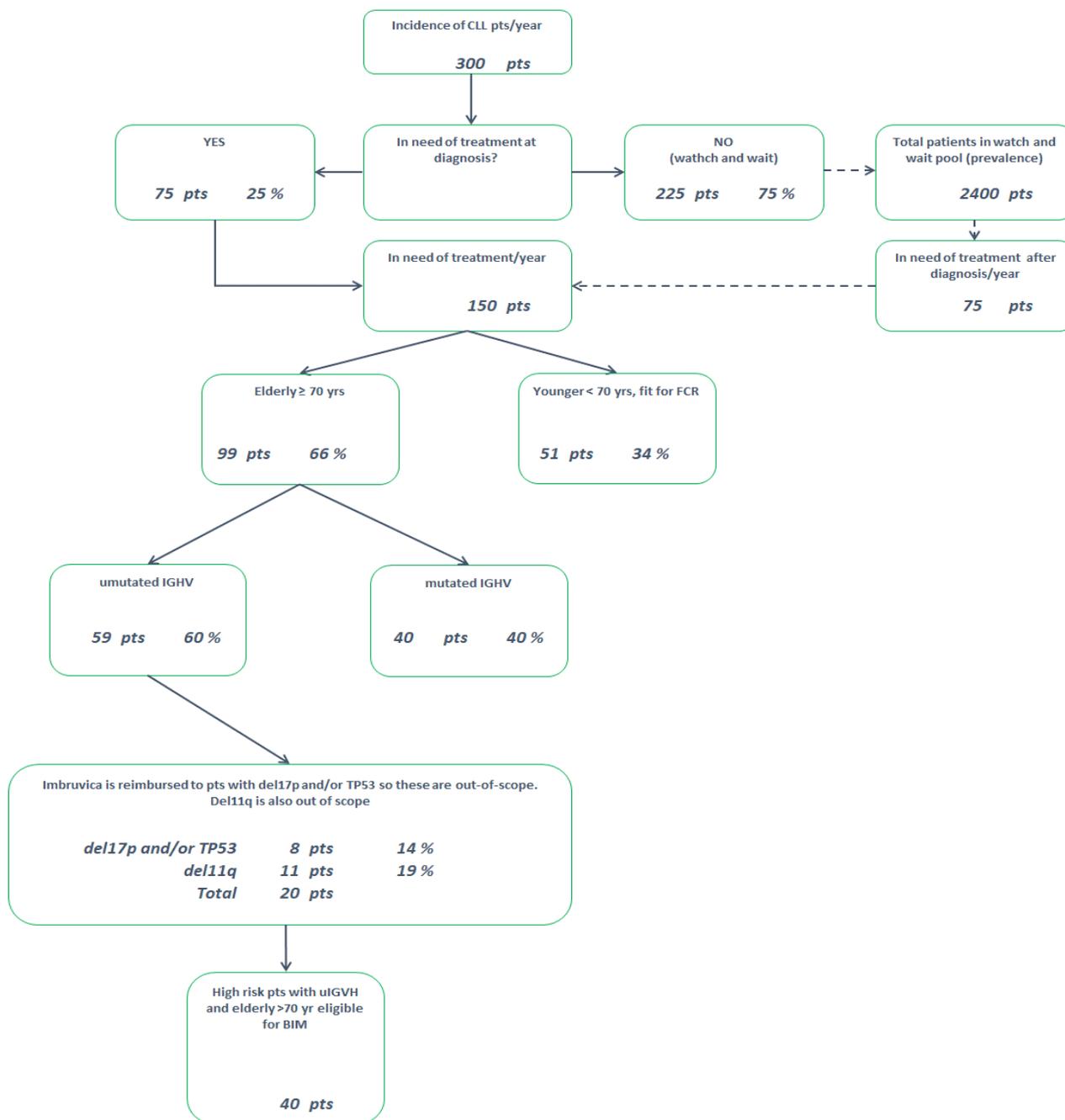
Behandling med klorambucil (i kombinasjon med anti-CD20-antistoff)

- Indikasjon (relevant for KLL)
Kronisk lymfatisk leukemi.
- Verknadsmekanisme
Alkylerande cytostatikum, verkar som eit bifunksjonelt alkylerande stoff. Klorambucil interfererer med DNA-replikasjon og induserer cellulær apoptose via akkumulering av cytosol p53 og påfølgande aktivering av ein apoptosefremjar.
- Dosering
Intermitterande: 15 mg/m² p.o. i 4 dagar kvar 28. dag til maksimalrespons er mest brukt.
Kontinuerleg: 3 mg/m² p.o dagleg justert for å oppnå moderat nøytropeni/trombocytopeni, blir brukt nokre stader. Det er vanleg å behandle i 6 månader.
- Biverknader
Klorambucil gir relativt få akutte biverknader ved dei dosane som vanlegvis blir brukt, men kvalme og andre gastrointestinale reaksjonar førekjem. Stoffet er myelotoksisk, og relativt langvarig leukopeni og trombocytopeni er vanlig. Effekten er som regel mild og reversibel, men risikoen er større ved redusert lever- eller nyrefunksjon og ved tidlegare strålebehandling. Sjeldnare biverknader er lungefibrose, leverskade og hudreaksjonar.

For meir informasjon sjå preparatomtalen og doseringsanbefalingar i Handlingsprogrammet for maligne blodsjukdommar (16, 25).

1.4.5 Pasientgrunnlag

I innsendt dokumentasjon har Janssen-Cilag berekna at pasientgrunnlaget for ibrutinib i samband med denne metodevurderinga er om lag 40 pasientar årleg. Berekningane tar utgangspunkt avgrensingane som er presenterte i avsnitt 1.4.3 og er delvis basert på Legemiddelverket sine estimat i metodevurderinga av venetoklaks + anti-CD20-antistoff (ID2019_100) (26), og er presenterte i figuren under.



Figur 2. Estimert pasientgrunnlag for behandling med ibrutinib (Janssen-Cilag)

Legemiddelverket meiner at fordelinga i figuren over er i rimeleg samsvar med informasjonen innhenta frå kliniske ekspertar i metodevurderinga av ID2019_100. I samband med denne pågåande metodevurderinga har Legemiddelverket innhenta ytterlegare innspel frå kliniske ekspertar. Tilbakemeldingane tilseier ei avgrensing av bruken av ibrutinib til pasientar med umutert IgHV ville kunne forsvarast for pasientar som tolerer FCR sidan FCR har vist lik effekt som ibrutinib til pasientar med mutert

IgHV-gen. Sidan pasientar eigna for FCR ikkje er inkluderte i innsendinga frå Janssen-Cilag, er det i mindre grad relevant å gjere ei slik avgrensing basert på IgHV-mutasjonsstatus for pasientar som i dag blir behandla med BR eller klorambucil + anti-CD20-antistoff. I handlingsprogrammet er det likevel poengtert at BR er eit godt alternativ til pasientar som har mutert IgHV-status og som ikkje kan tole FCR (16). Basert på desse poenga meiner Legemiddelverket at pasienttalet som er aktuelle for behandling kan ventast å vere mellom 40 og 80 pasientar årleg, avhengig av i kva grad ibrutinib blir nytta til pasientar med mutert IgHV-gen.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Ibrutinib blei godkjend av EMA til behandling av KLL i 2014, då som monoterapi til behandling av pasientar som hadde motteke minst ein tidlegare behandling eller tidlegare ubehandla pasientar med 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon. Denne første godkjenninga var basert på data frå RESONATE-studien. I 2016 blei ibrutinib innvilga indikasjonsutviding til å inkludere pasientar med tidlegare ubehandla KLL utan 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Denne indikasjonsutvidinga var basert på data frå RESONATE-2-studien. Data frå iLLUMINATE-studien utgjorde grunnlaget for vidare utviding av indikasjonen til ibrutinib til å også inkludere kombinasjonsbehandling med ibrutinib og obinutuzumab i 2019. I 2020 blei enno ei indikasjonsutviding for ibrutinib godkjend. Denne gangen som kombinasjonsbehandling med rituksimab basert på ECOG-1912-studien. I tillegg til studiane som ligg til grunn for godkjenninga av ibrutinib trekk Janssen-Cilag fram ein annan studie, ALLIANCE, kor ibrutinib blir samanlikna med BR som relevant. Dei andre studiane er ikkje skildra i detalj i innlevert dokumentasjon sidan Janssen-Cilag meinte desse er meir relevante for dei andre bestillingane for ibrutinib frå Bestillerforum (sjå avsnitt 1.1).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIAR

Sidan Janssen-Cilag har avgrensa denne metodevurderinga til eldre pasientar ueigna for behandling med FCR vurderte dei først RESONATE-2 og ALLIANCE-studiane som mest relevante for denne metodevurderinga. Etter dialog med Legemiddelverket har dei også levert data for iLLUMINATE-studien. I det vidare er alle tre studiane inkluderte.

	RESONATE-2 NCT01722487	iLLUMINATE NCT02264574	ALLIANCE NCT01886872
Design	Randomisert, open, kontrollert, multisenter, fase III	Randomisert, open, kontrollert, multisenter, fase III	Randomisert, open, kontrollert, multisenter, fase III
Stratifisering	- ECOG-status (0-1 vs. 2) - Rai-stadium (≤II vs. III eller IV)	- ECOG-status (0-1 vs. 2) - 17p-delesjon ± 11q-delesjon vs. 11q-delesjon utan 17p-delesjon vs. ingen	- Rai-stadium (intermediær mot høg) - ZAP70-metyleringsstatus - 11q/17p-delesjon
Pasientpopulasjon	Pasientar ≥65 år med tidlegare ubehandla KLL, utan del17p	Pasientar ≥65 år eller <65 med ≥1 av CIRS>6, CeCL<70 mL/min, del17p eller TP53-mutasjon.	Pasientar ≥65 år med tidlegare ubehandla KLL
Intervensjon	Ibrutinib p.o. 420 mg 1 gang dagleg fram til progresjon eller uakseptabel toksisitet (n=136)	Ibrutinib p.o. 420 mg 1 gang dagleg Obinutuzumab 100mg i.v. på C1D1, 900mg på C1D2, 1000mg på C1D8 & C1D15, så D1 av syklus 2-6 (n=113)	Ibrutinib p.o. 420 mg 1 gang dagleg fram til progresjon eller uakseptabel toksisitet (n=178) <i>(Ibrutinib p.o. 420 mg 1 gang dagleg fram til progresjon</i>

			<i>eller uakseptabel toksisitet Rituksimab 375 mg/m² i.v., syklus 2, dag 1, 8, 15, 22, 375 mg/m² i.v., syklus 3-6, dag 1 (n=170))</i>
Komparator	Klorambucil p.o. 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 i kvar 28-dagarssyklus, dosen kunne aukast til maksimalt 0,8 mg/kg, maksimalt 12 syklusar, median kumulativ dose 600 mg. (n=133)	Klorambucil p.o. 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 i kvar 28-dagarssyklus i 6 syklusar Obinutuzumab 100mg i.v. på C1D1, 900mg på C1D2, 1000mg på C1D8 & C1D15, så D1 av syklus 2-6 (n=116)	Bendamustin 90 mg/m ² i.v., syklus 1-6 dag 1 og 2 Rituksimab 375 mg/m ² i.v., syklus 1 dag 0, 500 mg/m ² i.v., syklus 2-6, dag 1 (n=176)
Overkryssing	Overkryssing for pasientar i komparatorarm til intervensjonsarm ved progresjon	Overkryssing for pasientar i komparatorarm til intervensjonsarm ved progresjon	Pasientar i BR-arm som progredierte kunne krysse over til ibrutinib innan eitt år etter progresjon
Primært utfallsmål	PFS (IRC)	PFS (IRC)	PFS (ikkje spesifisert)
Sentrale sekundære utfallsmål	OS ORR PRO (m.a. EQ-5D-5L) Sikkerheit	PFS (IRC) I høg-risikopopulasjon MRD-negativitet ORR OS Sikkerheit PRO (EQ-5D-5L)	OS CR MRD-negativitet Sikkerheit
Oppfølgingstid	Median 18,4 månader i hovudstudie, 60 månader i oppfølgingsstudie	Median 31 månader	Median 38 månader
Publikasjonar	Burger et al. (2015) (27) Barr et al. (2016) (28) Barr et al. (2018) (29) Burger et al. (2020) (30) Barr et al. (2021) (31)	Moreno et al. (2019) (32)	Woyach et al. (2018) (33) Ruppert et al. (2020) (34)

Forkortingar: CR – komplett respons, ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group (funksjonsstatus), IRC – uavhengig ekspertkomité, i.v. – intravenøst, KLL – kronisk lymfatisk leukemi, ORR – objektiv responsrate, OS – totaloverleving, PFS – progresjonsfri overleving, p.o. – per os, PRO – pasientrapporterte utfallsmål, MRD – minimal restsjukdom

RESONATE-2 var ein randomisert, open fase 3-studie av eldre pasientar (medianalder 73 år) som hadde komorbiditetar som gjorde dei ueigna for behandling med FCR. I studien blei ibrutinib monoterapi samanlikna med klorambucil monoterapi. I denne studien var pasientar med 17p-delesjon ekskluderte, men 11q-delesjon var til stades hos 20 % av pasientane og 44 % hadde umutert IgHV-gen.

I iLLUMINATE-studien blei kombinasjonsbehandling mellom ibrutinib og obinutuzumab samanlikna med klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Tilsvarande som RESONATE-2-studien inkluderte iLLUMINATE eldre, svakare pasientar (medianalder 71 år). Majoriteten av pasientane i iLLUMINATE hadde risikofaktorar, slik som 11q-delesjon (15 %), 17p delesjon/TP53-mutasjon (18 %) og umutert IgHV-gen (54 %). Samla var desse risikofaktorane til stades hos 65 % av pasientane.

ALLIANCE var ein randomisert, open, trearma fase 3-studie som inkluderte pasientar frå 65 år med tidlegare ubehandla KLL. Medianalderen til pasientane i studien var 71 år. 17p-delesjon var til stades hos 6 % (TP53-mutasjon hos 10 %), 11q-delesjon hos 19 % og 61 % hadde umutert IgHV-gen. Behandlingsarmene i studien var BR, ibrutinib monoterapi og ibrutinib i kombinasjon med rituksimab.

Legemiddelverkets vurdering

Sett i samband med Janssen-Cilag si avgrensing av aktuell pasientpopulasjon meiner Legemiddelverket at dei kliniske studiane som utgjer dokumentasjonsgrunnet for denne metodevurderinga i all hovudsak er relevante. Legemiddelverket godtek grunngjevinga til Janssen-Cilag om å ikkje fokusere på ECOG-studien sidan denne studien samanliknar ibrutinib + rituksimab mot FCR hos yngre pasientar med god funksjonsstatus og har ikkje bedt om meir dokumentasjon av denne. Det finnest ingen direkte samanliknande studiar mellom venetoklaks og ibrutinib på noverande tidspunkt og Janssen-Cilag har ikkje levert dokumentasjon som gjer det mogeleg å skildre effekt av ibrutinib samanlikna med venetoklaks. Sidan denne samanlikninga berre er relevant for pasientar med 11q-mutasjon godtek Legemiddelverket dette, og viser til metodevurdering ID2020_033 for ei slik drøfting.

Legemiddelverket meiner at komparator i iLLUMINATE, klorambucil + anti-CD20-antistoff, er meir relevant for norsk klinisk praksis enn komparator i RESONATE-2, som er klorambucil monoterapi. Sidan ALLIANCE ikkje fann forskjell mellom ibrutinib som kombinasjonsbehandling med eit anti-CD20-antistoff og ibrutinib som monoterapi, reknar vi intervensjonsarmen i iLLUMINATE, ibrutinib i kombinasjon med eit anti-CD20-antistoff, som relevant. I ALLIANCE-studien er det tre behandlingsarmar, og det er særleg samanlikninga av ibrutinib monoterapi mot BR som er relevant for denne metodevurderinga. Sett i lys av at ibrutinib i kombinasjon med eit anti-CD20-antistoff er vurdert som relevant intervensjon i iLLUMINATE, er det likevel interessant å sjå resultatane av ibrutinib + rituksimab opp mot behandlingsarmen med ibrutinib monoterapi i ALLIANCE.

I alle studiane fekk pasientane i komparatorarmene krysse over til ibrutinibbehandling ved progresjon. Legemiddelverket meiner dette er rimeleg ut frå medisinske omsyn og standard behandlingspraksis; pasientar med KLL mottek ny behandling ved progresjon og i norsk klinisk praksis er ibrutinib eit relevant behandlingalternativ til pasientar som har progrediert etter behandling med klorambucil + anti-CD20-antistoff eller BR i førstelinje. Pasientane i RESONATE-2 og iLLUMINATE var ueigna for BR og FCR, mens pasientane i ALLIANCE måtte vere eigna for behandling med BR for å bli inkluderte i studien. Basert på dette meiner Legemiddelverket at pasientpopulasjonane i dei kliniske studiane samla kan ventast å vere rimeleg representative for den avgrensa populasjonen som blir vurdert i denne metodevurderinga. Legemiddelverket gjer ikkje ei inngåande vurdering, men viser til pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis skildra i metodevurderinga av venetoklaks i førstelinje (ID2019_100), og meiner at ein kan rekne med at dei kliniske studiane er rimeleg representative for dei relevante pasientgruppene i norsk klinisk praksis.

Alle studiane har progresjonsfri overleving (PFS) som hovudutfallsmål og Legemiddelverket meiner dette er relevant for å vurdere effekten av behandling. For ALLIANCE-studien er det ikkje spesifisert om PFS blei målt av utprøvar (INR) eller av ein uavhengig ekspertkomité (IRC). Korleis PFS er målt er kjend å kunne

spele inn på resultatane, men sidan vi i denne metodevurderinga ikkje gjer ei formell indirekte samanlikning av resultatane frå studiane, er ikkje dette vesentleg. Vi har heller ikkje vurdert om studiane er tilstrekkeleg like til at dei vil vere eigna for slike analysar.

For pasientar med tidlegare ubehandla KLL kan det vere vanskeleg å vurdere effekten av førstelinjebehandling på overleving isolert sett ettersom mange pasientar har trong til fleire behandlinglinjer. Kronisk lymfatisk leukemi er dessutan ein sjukdom kor pasientane ofte lev lenge, og oppfølgingstida på mellom 2 og 5 år i studiane, kan derfor ventast å vere for kort til å fange opp forskjellar i totaloverleving (OS).

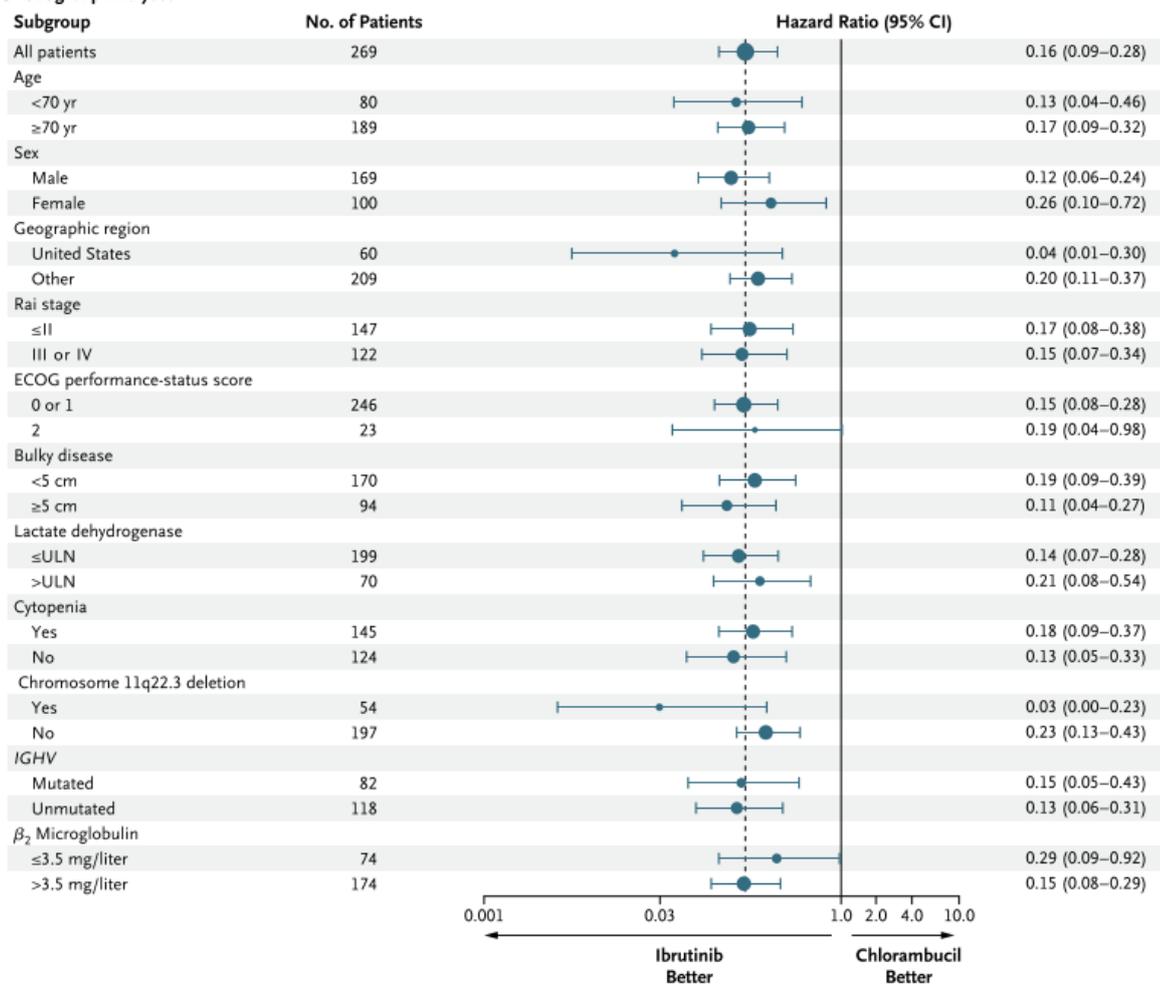
2.2 RESULTAT FRÅ RELEVANTE KLINISKE STUDIAR

Resultata for nokre sentrale utfallsmål er gitt i tabellen under, og balansediagram som viser forskjellar i hasardrater for PFS i ulike subgrupper er illustrert i dei påfølgande figurane.

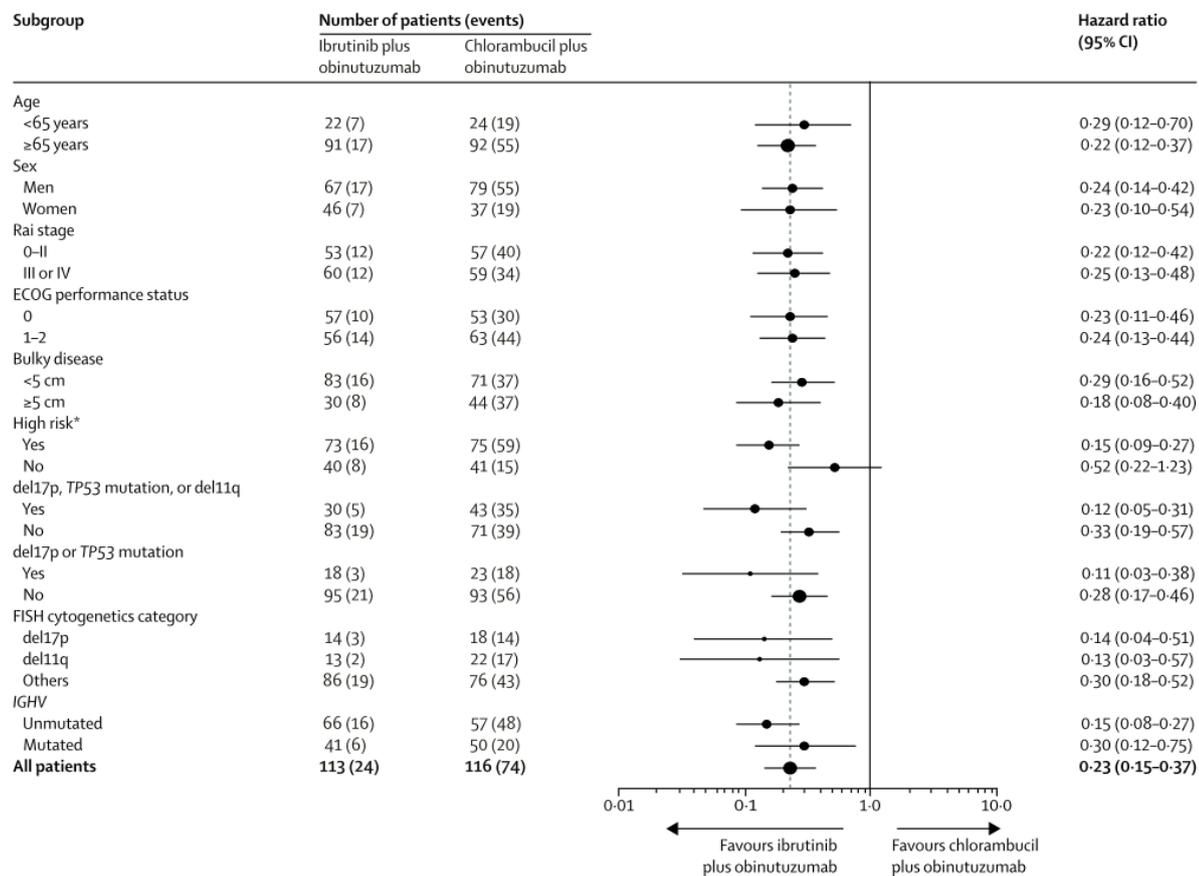
	RESONATE-2 NCT01722487	iLLUMINATE NCT02264574	ALLIANCE NCT01886872
Intervensjon	lbrutinib	lbrutinib + obinutuzumab	lbrutinib (<i>lbrutinib + rituksimab</i>)
Komparator	Klorambucil	Klorambucil + obinutuzumab	Bendamustin + rituksimab
Primært utfallsmål	PFS (IRC)	PFS (IRC)	PFS (ikkje spesifisert)
PFS intervensjon	70 % e. 60 mnd. 88 % e. 24 mnd. ¹ Median ikkje nådd	79 % e. 30 mnd. 80 % e. 24 mnd. ¹ Median ikkje nådd	87 % e. 24 mnd. (<i>lbr</i>) 88 % e. 24 mnd. (<i>lbrR</i>) Median ikkje nådd
PFS komparator(ar)	12 % e. 60 mnd. 34 % e. 24 mnd. ¹ Median 19 (15) mnd. e. 18 (60) mnd.	31 % e. 30 mnd. 37 % e. 24 mnd. ¹ Median 19 mnd. ¹	74 % e. 24 mnd. Median 43 mnd.
HR for progresjon (CI, p)	0,16 (95 % KI 0,09-0,28, p<0,001) (e. 18 mnd) 0,15 (0,1-0,22) (e. 60 mnd)	0,23 (95 % KI 0,15-0,37, p<0,001)	0,39 (95 % KI 0,26-0,58, p<0,001) (<i>lbr</i> vs. <i>BR</i>)
Sekundære utfallsmål	OS 98 % (83 %) <i>lbr</i> vs. 85 % (68 %) <i>Clb</i> e. 24 mnd. (60 mnd.). HR=0,16 (95% CI: 0,05, 0,56, P=0.001) ORR 86 % <i>lbr</i> vs. 35 % <i>Clb</i> e. 18 mnd.	OS 86 % <i>lbrO</i> vs. 85 % <i>ClbO</i> e. 30 mnd. ORR 88 % <i>lbrO</i> vs. 73 % <i>ClbO</i> e. 30 mnd. (RR 1,21, 95 % KI 1,06-1,37, p=0,0035)	OS 90 % <i>lbr</i> (94 % <i>lbrR</i>) 95 % <i>BR</i> e. 24 mnd. ORR 93 % <i>lbr</i> vs. 81 % <i>BR</i> (94 % for <i>lbrR</i> .)

¹Måla frå Kaplan-Meier graf

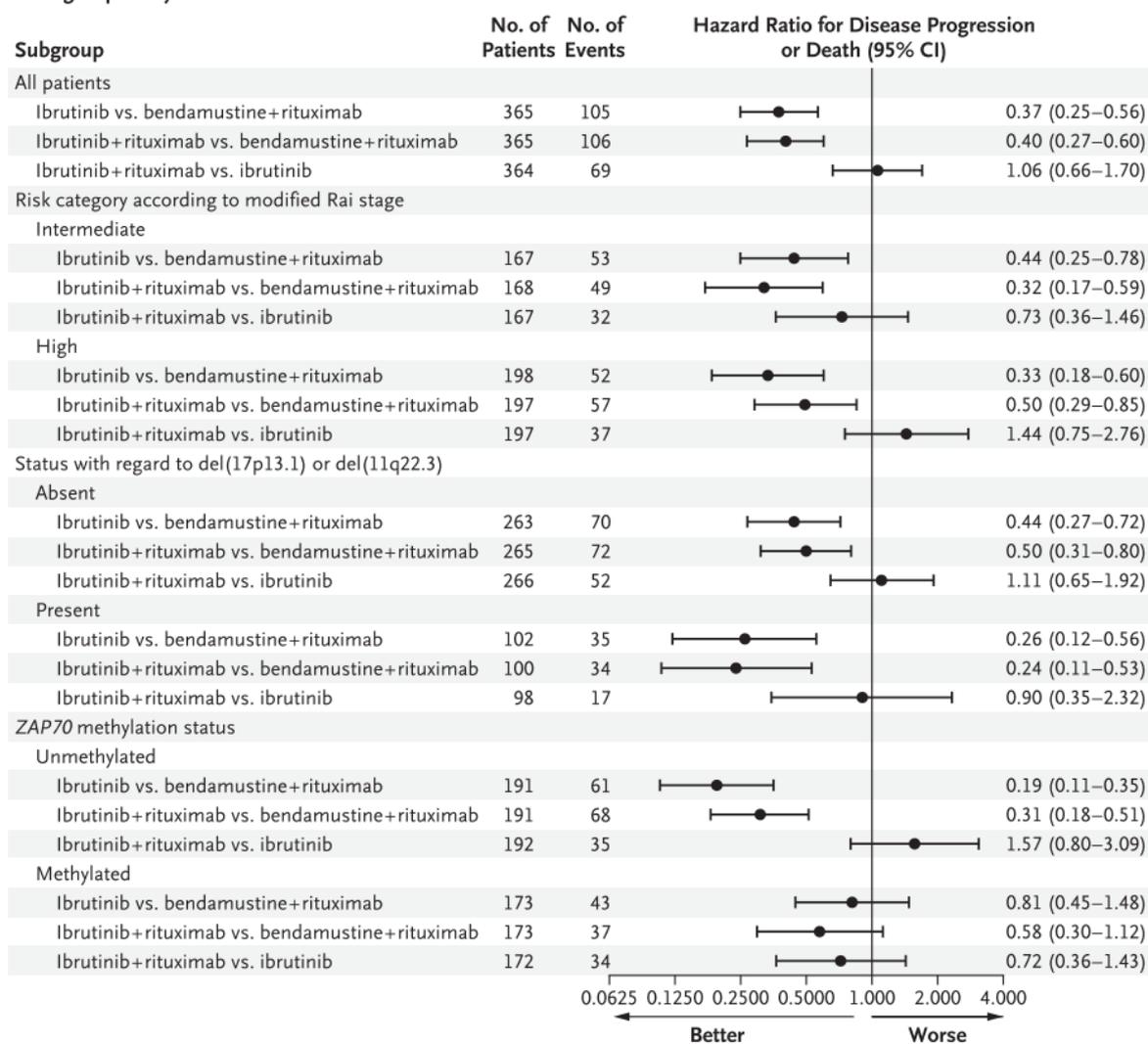
C Subgroup Analyses



Figur 3. Subgruppeanalyser av PFS frå RESONATE-2 (figur frå Burger et al. (2015) (27)).



Figur 4. Subgrupperanalyser av PFS frå iLLUMINATE (figur frå Moreno et al. (2019) (32)).

B Subgroup Analysis

Figur 5. Subgruppeanalysar av PFS frå ALLIANCE (figur frå Woyach et al. (2018) (33)).

Biverknader

I RESONATE-2 var diaré (42 %), trøyttheit (30 %), kvalme (22 %) og hoste (22 %) dei vanlegaste biverknadane hos pasientar som fekk ibrutinib, mens kvalme, (39 %), trøyttheit (38 %) og nøyotropeni (23 %) var dei vanlegaste hos pasientar som fekk klorambucil. Nøyotropeni grad 3 eller høgare blei observert hos 18 % av pasientar på klorambucil mot 10 % av pasientar på ibrutinib. Desse biverknadane er rapporterte etter 18 månader. Oppfølgingsdata etter 48 månader viser at ibrutinib er godt tolerert over tid, og at dei fleste biverknadane kjem i starten av behandlinga.

I ILLUMINATE var dei vanlegaste biverknadane av grad 3 eller høgare hos pasientane som fekk ibrutinib og obinutuzumab nøyotropeni, trombocytopeni, pneumoni og atrieflimmer, mens nøyotropeni, trombocytopeni, infusjonsrelaterte reaksjonar, anemi og febril nøyotropeni var vanlegast hos pasientane

som fekk klorambucil og obinutuzumab. Førekomsten av biverknader av grad 3 eller høgare var lik mellom armene. Median behandlingstid var 29 månader for pasientane som blei behandla med ibrutinib og obinutuzumab mot 5 månader for klorambucil og obinutuzumab.

I ALLIANCE var førekomsten av hematologiske biverknader av grad 3 eller høgare, høgare med BR (61 %) enn med behandlingsregima med ibrutinib (respektivt 39 % og 41 % for mono- og kombinasjonsbehandling). Nøytropeni av grad 3 eller høgare blei observert hos 40 % i BR-armen, mot 15 % ved monoterapi ibrutinib og 21 % hos kombinasjonsterapi med rituksimab ($P < 0,001$). Graden av ikkje-hematologiske biverknader av grad 3 eller høgare var lågare (63 % for BR mot 74 % for dei ibrutinib-baserte).

Legemiddelverkets vurdering

I ILLUMINATE-studien hadde 88 % i ibrutinibarmen mot 34 % i klorambucil-armen ikkje progrediert etter 24 månader, mens i RESONATE-2 var tilsvarende tal 80 % mot 37 %. Desse resultatane viser at behandling med ibrutinib gir vesentleg lengre tid til sjukdomsprogrediering enn behandling med klorambucil. ALLIANCE-studien viser dessutan at behandling med ibrutinib også gir noko lenger PFS enn behandling med BR. I studien hadde 87 % av pasientane som fekk ibrutinib monoterapi (88 % i kombinasjon med rituksimab) mot 74 % som fekk BR, ikkje progrediert etter 24 månader. Denne effektforskjellen er vesentleg mindre enn det som er observert for ibrutinib samanlikna mot klorambucilbasert behandling i RESONATE-2 og ILLUMINATE-studiane. ALLIANCE-studien viste også at det ikkje var forskjell i PFS mellom ibrutinib som monoterapi og som kombinasjonsbehandling med rituksimab. Sjølv om innsendte data viser at resultatane for PFS for intervensjonsarmene er rimeleg konsistente på tvers av studiane, har ikkje Legemiddelverket vurdert studiane mot kvarandre og vil påpeike at resultatane ikkje er direkte samanliknbare.

Legemiddelverket meiner vidare at det er relevant at subgruppeanalysane frå studiane viser at resultatane for pasientar med høgrisikofaktorar (17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IgHV-status) i liten grad skil seg frå totalpopulasjonen. Dette kan delvis forklarast med at pasientar med ein eller fleire av desse forandringane var i fleirtal i studiane, særleg var førekomsten høg i ILLUMINATE. Det er interessant at median PFS i BR-armen i ALLIANCE studien for pasientar med 11q-delesjon og umutert IgHV berre låg litt lågare enn for totalpopulasjonen (41 og 39 månader mot 43 månader for totalpopulasjonen), og tilseier at desse gruppene ikkje har vesentleg ulik effekt av behandling med BR samanlikna med pasientar utan desse forandringane. Som for totalpopulasjonen blei ikkje median PFS nådd i desse gruppene for pasientane som fekk ibrutinibbaserte behandlingsregimer. Dette skil seg noko frå resultatane for klorambucil i ILLUMINATE kor median PFS for pasientar med 11q-delesjon eller umutert IgHV-gen (kring 15 månader for begge grupper) er noko lågare enn for totalpopulasjonen (19 månader). For ei meir inngåande drøfting av resultat for undergruppa med 11q-delesjon med referansar visast det til metodevurdering ID2020_033.

Med ei median oppfølgingstid på 31 månader mottok 44 % av pasientane i klorambucil + obinutuzumab-armen i ILLUMINATE-studien påfølgande behandling med ibrutinib. Til samanlikning hadde berre 4 % av pasientane i ibrutinib-armen trong til påfølgande behandling (35). Ei såpass stor grad av trong til sekvensiell behandling gjer det ikkje mogeleg å vurdere forskjellar i totaloverleving mellom desse

gruppene når pasientane i komparatorarmane hadde mogelegheit til å krysse over til ibrutinib ved progresjon.

Dei kliniske studiane viser at ibrutinib er godt tolerert over tid, og at dei fleste biverknadane kjem i starten av behandlinga. Det er generelt små forskjellar i alvorgrad av biverknader mellom ibrutinib og klorambucil, men graden av alvorlege hematologiske biverknader, særleg nøythropeni er lågare ved ibrutinibbehandling enn ved BR. Sidan behandling med ibrutinib i tillegg gir noko betre effekt enn BR, tilseier resultatane samla at ibrutinib vil ha stor nytte for dei pasientane som i dag ikkje er eigna for behandling med BR og vere ei stor forbetring i behandlingstilbodet til denne pasientgruppa. For pasientar som toler behandling med BR vil nytten av ibrutinibbehandling vere mindre; sjølv om også desse pasientane kan vente seg god effekt av behandlinga er forskjellen frå dagens behandlingstilbod mindre. Dette gjeld særleg sidan alle dei aktuelle pasientgruppene også i dag har tilgang til behandling med ibrutinib i andrelinje.

Legemiddelverket vil påpeike at Janssen-Cilag berre har levert dokumentasjon som dekkjer ei undergruppe av bestillingsordlyden, og at Legemiddelverket føljegleg ikkje har hatt mogelegheit til å gjere vurderingar for pasientar som kan tole behandling med FCR. Innsendt dokumentasjon gir heller ikkje mogelegheit til å vurdere forholdet mellom nytte og ressursbruk. Oppsummert meiner Legemiddelverket at resultatane frå dei kliniske studiane viser at ibrutinibbehandling gir vesentleg lengre tid til progresjon samanlikna med klorambucilbaserte behandlingsregimer. Dette gjeld både monoterapibehandling og som kombinasjonsbehandling med eit anti-CD20-antistoff. Resultatane er også konsistente på tvers av undergrupper. Legemiddelverket meiner at forskjellane er såpass store at det er rimeleg å vente at dei vil vere av klinisk relevans for pasienten. Samanlikna med BR er effekten av ibrutinibbehandling mindre tydeleg.

3 BUDSJETTKONSEKVEN SAR

Legemiddelverket vurderer at det i denne saken held å berekne budsjettkonsekvensar for legemiddelkostnadane for spesialisthelsetenesta, og det blir derfor berre presentert eitt budsjett. Sjå Appendiks 1 for detaljane som ligg til grunn for budsjettberekningane.

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i den innsendte analysen frå Janssen-Cilag, men har gjort følgjande endringar, sjå Appendiks 1 for grunngevingar:

- Det totale talet på pasientar er auka frå 40 til eit intervall frå 40 til 80 pasientar i året.
- Dagens behandling for aktuell pasientgruppe er endra frå BR (25 %) og Clb + R (75 %) til BR (75 %) og Clb + R (25 %)
- Oppstart med ibrutinib er auka til 40 % år 1, og til 50 % dei etterfølgjande åra. I innsendt analyse var det lagt til grunn at 10%, 15%, 30%, 40% og 50% hadde oppstart i hhv. år 1, 2, 3, 4 og 5.
- Legemiddelprisane er oppdaterte til gjeldande maksimal AUP priser inkl. mva der det er relevant.

Janssen-Cilag har levert budsjettkonsekvensar både for førstelinje separat og for førstelinje inkludert påfølgjande behandlinglinjer (sekvensiell behandling). Sjølv om Legemiddelverket er einige i at eit heilskapsperspektiv med vurdering av budsjettkonsekvensar for heile behandlingsskvensen gir meir relevant informasjon for dei faktiske kostnadane for helsetenesta ved innføring av behandling, manglar ein data som i tilstrekkeleg grad kan informere ein slik analyse. Legemiddelverket har derfor berre presentert budsjettkonsekvensar for førstelinjebehandling. Dette er også i tråd med tidlegare vurderingar innan same sjukdomsområde. Sjølv om vi ikkje har gjort formelle berekningar, meiner Legemiddelverket at det er rimeleg å anta at reduserte kostnader til påfølgjande behandling gjer at dei faktiske budsjettverknadane for innføring av ibrutinib i førstelinje til den aktuelle pasientgruppa, vil vere lågare enn estimatet som vi presenterer. Sidan pasientgruppa er heterogen og at både variasjon i behandlingsvarigheit og val av behandling påverkar legemiddelkostnadane i dei påfølgjande behandlinglinjene, er det svært usikkert kor mykje lågare dei faktiske budsjettverknadane vil vere.

Klinikarinnspelet referert til i avsnitt 1.4.4 tilseier at bruk av BR i klinisk praksis kan vere påverka av COVID-19-situasjonen, men vi har ikkje grunnlag for å talfeste i kor stor grad bruken av BR er påverka eller kor lenge ei slik påverknad vil vere. Berekningane her er følgeleg gjort utan å ta omsyn til dette, men vi vil likevel påpeike at pasientgruppa som blir behandla med Clb + R kan vere større enn det som er berekna i denne metodevurderinga.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for legemiddelbudsjettet til spesialisthelsetenesta:

Basert på data og føresetnadane over har Legemiddelverket estimert at behandling av aktuell pasientgruppe (40 - 80 pasientar) med Imbruvica (ibrutinib) vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 53 - 105 millionar NOK inkl. mva i det 5. budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla. Basert på LIS prisar blir budsjettkonsekvensane i år 5 om [REDACTED]. Desse budsjettberekningane

inkluderer berre førstelinjebehandlinga, og tar ikkje omsyn til eventuelle reduserte kostnader i dei etterfølgande behandlinglinjene.

4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

I denne metodevurderinga har Legemiddelverket vurdert behandling med ibrutinib til eldre, svakare pasientar med tidlegare ubehandla KLL. Pasientpopulasjonen er avgrensa til pasientar som ikkje kan tole behandling med FCR og som ikkje har 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Sjølv om pasientar med 11q-delesjon i utgangspunktet fell innunder ordlyden til denne bestillinga og pasientar med denne forandringa også inngår i dokumentasjonsgrunnlaget i denne saka, er dette ei gruppe som det kliniske fagmiljøet meiner har eit særleg stort medisinsk behov uavhengig av andre risikofaktorar som t.d. alder og IgHV-mutasjonsstatus. Fagmiljøet derfor har ønska ei eiga vurdering for denne undergruppa og vurderingar og budsjettberekningar for pasientar med 11q-delesjon er handsama i bestilling ID2020_033 (4). Den vurderinga er meint å sjåast i samband med denne.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

- Dei kliniske studiane viser at ibrutinib gir lengre tid til progresjon enn dagens tilgjengelege behandling.
 - Effekten er størst samanlikna mot klorambucilbasert behandling. Dette er behandling som i dag i hovudsak nyttast til dei eldste og sjukaste pasientane som ikkje kan tole BR.
 - Effekten samanlikna med BR er mindre tydeleg.
 - Ein del av pasientane som var inkludert i studiane hadde høgrisikofaktorar (17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IgHV-status) men subgruppeanalyser viser at effekten for desse pasientane i liten grad skil seg frå totalpopulasjonen.
- Studiane viser ingen sikker forskjell i totaloverleving.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

- Behandlingskostnadane for ibrutinib er vesentleg høgare enn for dagens standardbehandling.
- Ibrutinib gir lengre tid til pasientane har trong til ny behandling og den faktiske meirkostnaden som følge av innføring vil truleg bli mindre enn samanlikninga av legemiddelkostnadar for førstelinjemedikamenta skulle tilsei.

I samsvar med bestillinga om ei forenkla metodevurdering er det ikkje levert dokumentasjon som gjer det mogeleg å vurdere forholdet mellom nytte og ressursbruk.

Legemiddelverket har vurdert alvorsgrad:

- Sjølv om prognose og alvorsgrad ved KLL varierer avhengig av prognostiske faktorar som IgHV-mutasjonsstatus, 11q-delesjon og 17p-delesjon/TP53-mutasjon, er KLL i hovudsak ein kronisk sjukdom.
- Sidan dette er ei forenkla metodevurdering har ikkje Legemiddelverket utført tentative berekningar av alvorsgrad.

Legemiddelverket har vurdert budsjettverknader:

- Legemiddelverket har berekna eit pasientgrunnlag på mellom 40 og 80 pasientar årleg; 75 % som i dag blir behandla med BR og 25 % med klorambucil + anti-CD20-antistoff.
 - Berekningane er utan omsyn til eventuell reduksjon i bruk av BR under COVID-19.
- Behandling av aktuell pasientgruppe (40 - 80 pasientar) med ibrutinib vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 53 - 105 millionar NOK inkl. mva i det 5. budsjettåret.
- Sidan behandling med ibrutinib gir lengre tid til progresjon, vil reduserte kostnader til påfølgande behandling kunne gjere at dei faktiske budsjettverknadane blir noko lågare enn berekna.
 - Variasjon i behandlingsvarigheit og val av behandling påverkar legemiddelkostnadane i dei påfølgande behandlinglinjene. Det er derfor svært usikkert kor mykje lågare dei faktiske budsjettverknadane vil vere.

Statens legemiddelverk, 28-04-2022

Elisabeth Bryn
einingsleiar

Gudrun Seeberg Boge
Camilla Hjelm
saksutgreiarar

REFERANSAR

1. European Medicines Agency. Imbruvica - authorisation details 2014 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica#authorisation-details-section>].
2. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon I (ID2013_030) 2013 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-i>].
3. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IV (ID2016_002) 2016 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-iv>].
4. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon VIII (ID2020_033) 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-viii>].
5. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IX (ID2020_035) 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-ix>].
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Nasjonal faglig retningslinje). 2021.
7. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):37-50.
8. Krefregisteret. Årsrapport 2019 Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2020.
9. International CLLIPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):779-90.
10. Tjønnfjord GE, Ly BE, Johannesen TB, Tierens A, Beiske K, Heim S, et al. Chronic lymphocytic leukaemia in Norway--incidence and prognostic markers at diagnosis. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2012;132(18):2056-9.
11. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54.
12. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2017;2017(1):329-37.
13. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
14. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*. 2002;99(3):1023-9.
15. European Medicines Agency. Preparatomtale Imbruvica 2014 [updated 25.06.2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf].
16. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer - KLL. 2021.
17. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49-56.

18. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
19. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia (CLL): first-line treatment. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2005:285-91.
20. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging*. 2011;28(3):163-76.
21. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(2):171-8.
22. Rosenquist R, Cortese D, Bhoi S, Mansouri L, Gunnarsson R. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2351-64.
23. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Levact 2010 [updated 05.12.2018. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5258.pdf>.
24. European Medicines Agency. Preparatomtale Gazyvaro 2014 [updated 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_no.pdf.
25. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Leukeran 1984 [updated 30.06.2016. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-03971.pdf>.
26. Statens legemiddelverk. ID2019_100: Hurtig metodevurdering av Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). 2021 30.04.2021.
27. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
28. Barr P, Robak T, Owen CJ, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2016;128(22):234-.
29. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502-10.
30. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-98.
31. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):7523-.
32. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43-56.
33. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
34. Ruppert AS, Mandrekar SJ, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, et al. Toxicity burden in older patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving bendamustine with rituximab (BR) or ibrutinib (IB) regimens: Alliance A041202. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):e20004-e.

35. Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current Perspectives on Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40(40):1-10.

APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREKNINGAR

A.1 Budsjettkonsekvensar

I denne saka er det berre levert budsjettkonsekvensar knytt til legemiddelkostnadar for spesialisthelsetenesta, og Legemiddelverket meiner at denne tilnærminga er rimeleg for å belyse budsjettkonsekvensane av å innføre det aktuelle legemiddelet til indikasjonen som blir vurdert. Det er både levert inn isolerte budsjettanalysar for førstelinjebehandling, og samla analysar kor både første- og andrelinje er inkludert. Sidan ein ved KLL gir behandling i sekvens og val av behandling i førstelinje påverkar dei etterfølgande behandlinglinjene, vil ei heilskapleg tilnærming med inklusjon av etterfølgande linjer betre vise dei faktiske budsjettkonsekvensane ved å innføre ny behandling. Å berekne plausible estimat for kostnadar knytt til ulike aktuelle behandlingsskvensar er likevel svært utfordrande. Dette skuldast mellom anna at pasientgruppa er heterogen og at det er stor variasjon i kva for sekvensar som blir gitt til ulike pasientar. For å berekne kostnadane vil det også vere nødvendig å estimere tid til neste behandlinglinje for dei ulike behandlingalternativa. Dersom ein nyttar resultat frå kliniske studiar som grunnlag for å berekne desse føresetnadane, vil ein også måtte gjennomføre og validere formelle indirekte statistiske samanlikningar av dei aktuelle kliniske studiane. Dette er ikkje utført i budsjettanalysane innsendt frå Janssen-Cilag. Grunna desse forholda vil kostnadsestimat for etterfølgande behandlinglinjer vere hefta med så stor grad av uvisse at Legemiddelverket har vurdert at det ikkje er mogeleg å validere desse budsjettanalysane frå Janssen-Cilag. Ei slik tilnærming er heller ikkje inkludert i tidlegare relevante metodevurderingar.

I det vidare er det derfor berre dei isolerte analysane av budsjettverknader for førstelinjebehandling som er vurdert av Legemiddelverket. Legemiddelverket har i tillegg inkludert subjektive vurderingar av korleis innføring av ibrutinib i førstelinje kan påverke kostandane til etterfølgande behandling.

A.1.2 Estimat for tal på pasientar som er aktuelle for behandling

Det visast til kapittel 1.2 for presentasjon og drøfting av pasientgrunnlaget i denne vurderinga. I dette vedlegget blir innsendte estimat frå Janssen-Cilag og Legemiddelverkets oppdaterte analysar berre kortfatta presentert.

Janssen-Cilag har lagt til grunn at 40 eldre, svakare pasientar utan 11q-delesjon og/eller 17p-delesjon/TP53-mutasjon vil vere aktuelle for behandling med ibrutinib innanfor den indikasjonen som blir vurdert. Dette er ei pasientgruppe som i dag blir behandla med BR eller klorambucil + rituksimab, og Janssen-Cilag har i sine utrekningar berre inkludert pasientar med umutert IgHV-gen. Basert på innspel frå klinikarar har Legemiddelverket vurdert at det også kan vere aktuelt å tilby behandlinga til pasientar med mutert IgHV-gen. Legemiddelverket meier at pasienttalet som er aktuelle for behandling kan ventast å vere mellom 40 og 80 pasientar årleg, avhengig av om ibrutinib blir nytta til pasientar med mutert IgHV-status eller ikkje.

Janssen-Cilag har i sine analysar vidare lagt til grunn at 75 % av den aktuelle pasientgruppa i dag blir behandla med klorambucil + rituksimab og at dei attverande 25 % får BR. Innspel frå klinikarar som Legemiddelverket har vore i kontakt med tilseier at ei slik fordeling er lite realistisk. Basert på dei kliniske vurderingane har Legemiddelverket endra fordelinga til at 25 % av den aktuelle pasientgruppa får klorambucil og rituksimab og 75 % får BR i dag.

Klinikarinnspelet referert til i avsnitt 1.4.4 tilseier at bruk av BR i klinisk praksis kan bli redusert under COVID-19 grunna biverknader som gir dårleg immunrespons mot virale infeksjonar. Vi har ikkje grunnlag

for å talfeste i kor stor grad bruken av BR eventuelt er påverka eller kor lenge ei slik påverknad kan ventast å vare. Berekningane er derfor utan omsyn til eventuell reduksjon i bruk av BR som følgje av COVID-19. Av dei totalt 80 pasientane Legemiddelverket tar utgangspunkt i sine analysar vil det altså vere om lag 20 pasientar som årleg blir behandla med klorambucil + rituksimab, det klart minst effektive behandlingalternativet til pasientgruppa. Desse 20 pasientane kan ventast å ha eit større udekt medisinsk behov enn pasientar som i dag får BR, og Legemiddelverket har derfor presentert egne analysar for denne gruppa. Det er likevel relevant å påpeike at pasientane som i dag får klorambucilbaserte behandlingsregimer i hovudsak er dei eldste og sjukaste pasientane som ofte har andre, meir alvorlege samsjuekelegheitar. Dette kan gjere at behandlingsval for KLL ikkje i same grad som for friskare pasientar kan ventast å ha innverknad på langtidsprognosen til desse pasientane. Dersom BR blir brukt i mindre grad grunna COVID-19, kan det vere at klorambucil kompensatorisk blir brukt også til friskare pasientar enn det vi lar lagt til grunn her. Berekningane her er følgeleg gjort utan å ta omsyn til dette, men vi vil likevel påpeike at pasientgruppa som blir behandla med Clb + R kan vere større enn det som er berekna.

Fordeling av pasientgrunnlaget mellom dei ulike behandlingalternativa er presentert i Tabell 1 og Tabell 2 under.

I berekningane har Janssen-Cilag lagt til grunn ei forsiktig innføring av ibrutinib og meiner at ibrutinib berre vil bli tatt i bruk hos 10 % i år 1 og 15 % i år 2. Sidan legemiddelet allereie er godt kjend i klinisk praksis og i bruk innan terapiområdet, vurderer Legemiddelverket at det kan ventast ei raskare innføring. Innføringsgraden er derfor endra til 40 % i år 1, og til 50 % frå år 2 til år 5. Legemiddelverkets estimat er presentert under:

Tabell 1: Tal på pasientar som er venta å bli behandla med Ibrutinib og konkurrerande legemiddel over den neste femårsperioden – dersom Ibrutinib blir tatt i bruk. Tabellen er basert på det øvre anslaget på totalt 80 pasientar, prosentvis fordeling i parentes.

Legemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bendamustin + rituksimab	36 (45 %)	30 (37,5 %)	30 (37,5 %)	30 (37,5 %)	30 (37,5 %)
Klorambucil + rituksimab	12 (15 %)	10 (12,5 %)	10 (12,5 %)	10 (12,5 %)	10 (12,5 %)
Imbruvica (Ibrutinib)	32 (40%)	40 (50 %)	40 (50 %)	40 (50 %)	40 (50 %)
Totalt pasienttal	80	80	80	80	80

Tabell 2: Tal på pasientar som er venta å bli behandla med Ibrutinib og konkurrerande legemiddel over den neste femårs-perioden – dersom Ibrutinib IKKJE blir tatt i bruk. Tabellen er basert på det øvre anslaget på totalt 80 pasientar, prosentvis fordeling i parentes.

Legemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bendamustin + rituksimab	60 (75 %)	60 (75 %)	60 (75 %)	60 (75 %)	60 (75 %)
Klorambucil + rituksimab	20 (25 %)	20 (25 %)	20 (25 %)	20 (25 %)	20 (25 %)
Imbruvica (Ibrutinib)	0	0	0	0	0
Totalt pasienttal	80	80	80	80	80

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Grunna ein samansett pasientpopulasjon med heterogene behandlingsforløp og prognosar, er det stor uvisse knytt til budsjettberekningane for pasientgruppa. Uvisse er særleg stor når det kjem til estimat av budsjettverknader for fleire etterfølgande behandlingslinjer. Dette skuldast mellom anna at det er stor variasjon både mellom lengda på kvar enkelt behandlingslinje og val av type behandling for enkeltpasienten. Sjølv om det er svært stor usikkerheit knytt til desse analysane, er Legemiddelverket, slik vi poengterer i avsnitt A1, einig med Janssen-Cilag at det for det totale legemiddelbudsjettet er relevant å inkludere berekningar som viser korleis innføring av ibrutinib påverkar kostnadane til etterfølgande behandlingslinjer.

Under er kostnadane som ligg til grunn i Janssen-Cilag si budsjettanalyse presentert som kostnader per pasient per år, fordelt på oppstartsår i modellen. Merk at firma i denne budsjettanalysen har valt å dele opp oppstartstidspunkt jamt over kvart år (12 månader).

Tabell 2. Legemiddelutgifter per pasient per år for dei ulike verkestoffa i innsendt budsjettanalyse frå firma. Alle kostnader er i NOK (maksimal AUP inkl. MVA).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	Totalt
Imbruvica (ibrutinib), legemiddelutgift for kohorten som startar behandling i år 1	406 946	718 846	672 134	625 422	578 710	3 002 058
Imbruvica (ibrutinib), legemiddelutgift for kohorten som startar behandling i år 2		406 946	718 846	672 134	625 422	2 423 348
Imbruvica (ibrutinib), legemiddelutgift for kohorten som startar behandling i år 3			406 946	718 846	672 134	1 797 926
Imbruvica (ibrutinib), legemiddelutgift for kohorten som startar behandling i år 4				406 946	718 846	1 125 792

Imbruvica (ibrutinib) legemiddelutgift for kohorten som startar behandling i år 5					406 946	406 946
Gjennomsnittskostnad per pasient for ibrutinib i budsjettberekningane uavhengig av starttidspunkt						1 751 214
BR, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 1	173 493	46 413	0	0	0	219 907
BR, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 2		173 493	46 413	0	0	219 907
BR, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 3			173 493	46 413	0	219 907
BR, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 4				173 493	46 413	219 907
BR, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 5					173 493	173 493
Clb + R, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 1	131 298	36 161	0	0	0	167 458
Clb + R, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 2		131 298	36 161	0	0	167 458
Clb + R, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 3			131 298	36 161	0	167 458
Clb + R, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 4				131 298	36 161	167 458
Clb + R, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 5					131 298	131 298

BR = Bendamustin + rituksimab, Clb+R = klorambucil + rituksimab

I datagrunnlaget som Janssen-Cilag nyttar for å estimere pasientdelen som står på behandling (frå RESONATE-2), er framleis 70 % av pasientane på behandling med ibrutinib etter 5 år. Kostnadar utover år 5 kjem derfor ikkje med i analysen. Dersom behandlingstida frå RESONATE-2 er representativ for bruk av Imbruvica i norsk klinisk praksis, vil følgeleg dei totale legemiddelkostnadane til Imbruvica vere underestimert i den innsendte budsjettanalysen ettersom den ikkje fangar opp kostnadane til legemiddelet utover 5 år. Det same gjeld også for den etterfølgande behandlinga i seinare behandlinglinjer.

Imbruvica har per januar 2022 ein maksimal AUP inkl. mva på 19 576,60,- NOK for 28 tabletar à 140 mg. Sidan den anbefalte døgndosen i preparatomtalen er 3 x 140 mg, vil ei pakke dekke behandling av ein pasient i om lag 9 dagar, og legemiddelkostnaden for ein måned (30 dagar) blir om lag 65 000 NOK. Denne berekninga inkluderer ikkje kostnadar for svinn dersom berre delar av pakningane blir brukt. Å behandle ein pasient i eit år basert på anbefalt dosering vil gje ein årskostnad på om lag 765 000 NOK. Basert på LIS prisar inkl. mva. blir årskostnaden basert på same berekninga om lag [REDACTED]

Firma legg i analysen sin til grunn behandlingsvarigheita frå studien RESONATE-2, målt etter 60 månaders oppfølgingstid. I denne studien var median behandlingsvarigheit 57,10 månader. Kostnaden for 57,10 månaders behandling med ibrutinib basert på maksimal AUP inkl. mva er på om lag 3 595 000,NOK. Dette er ikkje den kostnaden som er lagt til grunn i firmaet sine budsjettberekningar. Janssen-Cilag har i sine berekingar (Tabell 2) i staden basert seg på delen av pasientpopulasjonen som blir behandla (gradvis synkende prosent i tråd med tall frå RESONATE-2). I tillegg er oppstartstidspunkt for pasientgruppene det enkelte året fordelt likt over 12 månadar årleg.

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i firmaet sine estimat for kostnadar per pasient, men har endra oppstartsfordelinga i år 1-5. Dette gjer at dei gjennomsnittlege kostnadane per pasient blir noko høgare enn estimata frå firma. Gjennomsnittleg legemiddelkostnad for ibrutinib i Legemiddelverkets analyse for pasientar med oppstart måned 1 i å 1 er på om lag 2,2 millionar NOK. Grunna seinare oppstartstidspunkt vil likevel kostandane for dei fleste pasientane i budsjettmodellen vere lågare enn dette. Dette skuldast at budsjettberekningane berre fangar opp kostnadane for ein femårsperiode, og ikkje kostnadar utover denne perioden.

Legemiddelverket er som nemnd einige med Jansen-Cilag at kostnadene til påfølgande behandlinglinjer er relevante å ta med i berekninga av de reelle budsjettverknadene, men grunna pasientgruppas heterogene behandlingsforløp er det vanskeleg å berekne budsjettverknader for fleire behandlinglinjer. For pasientar som i dag får ibrutinib i andrelinje vil det vere potensiale for mindre budsjettverknader, mens det for pasientar der innføring av ibrutinib i førstelinje medfører et nytt behandlingalternativ, vil vere potensiale for større budsjettverknader. Legemiddelverket har ikkje validert budsjettberekningane som inkluderer fleire behandlinglinjer. Desse er derfor heller ikkje presenterte her.

A.1.4 Budsjettkonsekvensar legemiddelkostnadar for spesialisthelsetenesta

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i den innsendte analysen frå Janssen-Cilag, men har gjort følgande endringar i tråd med vurderingane over:

- Det totale talet på pasientar blir auka frå 40 til eit intervall frå 40 til 80 pasientar i året.
- Dagens behandling for aktuell pasientgruppe fordelast mellom BR (75 %) og Clb + R (25 %)
- Oppstart med ibrutinib blir auka til 40 % år 1, og til 50 % dei etterfølgande åra.
- Legemiddelprisane er endra til gjeldande maksimal AUP prisar inkl. mva der det er relevant.

Basert på desse føresetnadane har Legemiddelverket estimert følgande budsjett:

Tabell 3 Budsjett dersom **ibrutinib IKKJE blir innført** i 1L KLL til pasientgruppa som er aktuell for denne metodevurderinga. Berekningane er basert på maks. AUP priser inkl. mva. Basert på 80 pasienter

Budget 1st line					
Bendamustin + rituximab	kr 10 409 599	kr 13 194 402			
Chlorambucil + rituximab	kr 2 625 954	kr 3 349 168			
Ibrutinib	kr 0				
Venetoclax + obinutuzumab	kr 0				
Sum 1st line	kr 13 035 553	kr 16 543 570			

Tabell 4 Budsjett dersom **ibrutinib blir innført** i 1L KLL til pasientgruppa som er aktuell for denne metodevurderinga. Berekningane er basert på maks. AUP priser inkl. mva. Basert på 80 pasienter⁵³

Budget 1st line					
Bendamustin + rituximab	kr 6 245 759	kr 6 875 681	kr 6 597 201	kr 6 597 201	kr 6 597 201
Chlorambucil + rituximab	kr 1 575 572	kr 1 746 905	kr 1 674 584	kr 1 674 584	kr 1 674 584
Ibrutinib	kr 13 022 270	kr 39 280 906	kr 66 539 958	kr 91 930 530	kr 115 452 621
Venetoclax + obinutuzumab	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Sum 1st line	kr 20 843 601	kr 47 903 493	kr 74 811 743	kr 100 202 315	kr 123 724 406

Med utgangspunkt i desse berekningane blir den estimerte budsjettverknaden av å innføre ibrutinib til den aktuelle pasientgruppa (40-80 pasientar) med ubehandla KLL om lag 53 – 105 millionar NOK, basert på maksimal AUP inkl. mva. Basert på LIS-prisar blir den estimerte budsjettverknaden [REDACTED]. Det er i desse estimata ikkje tatt høgde for kostnader til etterfølgande linjer. Samla sett vurderer Legemiddelverket at den faktiske budsjettverknaden vil vere noko lågare enn estimatet på om lag 105 millionar, men har ikkje talfesta dette.

Det er særleg endringa av kor fort pasientane vil ta i bruk ibrutinib saman med auken i det samla pasienttalet som verkar inn på budsjettanalysen samanlikna med anslaget frå Janssen-Cilag. Janssen-Cilag sitt estimerte budsjett basert på maksimal AUP inkl. mva er på om lag 30 millionar NOK.

Tabell 5 Budsjett dersom **ibrutinib IKKJE blir innført** i 1L KLL til pasientgruppa som er aktuell for denne metodevurderinga. Berekningane er basert på LIS priser inkl. mva.

Budget 1st line					
Bendamustin + rituximab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chlorambucil + rituximab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ibrutinib	kr 0				
Venetoclax + obinutuzumab	kr 0				
Sum 1st line	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabell 6 Budsjett dersom **ibrutinib blir innført** i 1L KLL til pasientgruppa som er aktuell for denne metodevurderinga. Berekningane er basert på LIS priser inkl. mva.

Budget 1st line					
Bendamustin + rituximab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chlorambucil + rituximab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ibrutinib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Venetoclax + obinutuzumab	kr 0				
Sum 1st line	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenesta sitt legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnadane over Legemiddelverket estimert at behandling av aktuell pasientgruppe (40 – 80 pasientar) med Imbruvica (ibrutinib) vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 53 - 105 millionar NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla. Truleg er den faktiske budsjettkonsekvensen noko lågare sidan innføringa vil påverke kostnadane til etterfølgande behandlinglinjer.

VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT

Janssen har i denne metodevurderingen levert dokumentasjon som fokuserer på bruken av ibrutinib til eldre, svake KLL pasienter med umutert IGHV-gen. Disse pasientene har spesielt dårlig prognose og dårlig effekt av dagens behandling. Janssen har tett dialog med det kliniske miljøet, og det er gitt klart uttrykk for behovet for bedre behandling til pasienter med umutert IGHV-gen. Selv om klinisk stratifisering og behandling i dag ikke baseres på IgHV status isolert sett, men på bakgrunn av en betydelig mengde kliniske faktorer som inkluderer IgHV status, er det et ønske fra det kliniske miljøet å inkludere IGHV som prediktiv faktor. Dette med bakgrunn i den påviste effekten av ibrutinib i det innsendte dokumentasjonsgrunnlaget. Dette vil gi en større grad av presisjonsbehandling i klinikken som igjen vil gi bedre forutsigbarhet og ikke minst kostnadskontroll.

Pasienter med umutert IGHV-gen har vist god effekt av behandling med ibrutinib og følgelig er det et stort behov for at ibrutinib blir tilgjengelig for pasientgruppen. Det er å forvente at dersom ibrutinib blir innført i førstelinjebehandling av KLL vil medikamentet primært benyttes hos pasienter med underliggende risikofaktorer. Etersom ibrutinib allerede er innført til KLL pasienter med de kjente risikofaktorene delesjon 17p og TP53 mutasjon, mener Janssen at det å utvide innføring til også å gjelde eldre og svake pasienter med umutert IGHV-gen har relativt begrenset budsjettkonsekvens for helseforetakene, mens det vil ha en betydelig nytte for pasientene.

I Legemiddelverket sin analyse har man valgt å inkludere pasienter som ikke har umutert IGHV-gen. Konsekvensen er et kraftig oppjustert pasientantall og en høyere budsjettkonsekvens enn Janssen mener er realistisk. Denne oppjusteringen av pasientantall og følgelig budsjettkonsekvens er noe som kan påvirke beslutningsutfallet og dessverre hindre tilgang til ibrutinib for pasienter med umutert IGHV-gen som har stor nytte av behandlingen.

I beregning av budsjettkonsekvens har Legemiddelverket også valgt å se bort ifra kostnader for påfølgende behandling. Dette til tross for at 1) Legemiddelverket selv mener det er relevant å ta med disse kostnadene og 2) at Janssen har levert god dokumentasjon og hatt utstrakt dialog med Legemiddelverket på akkurat dette punktet. For å belyse de reelle kostnadene ved å innføre ibrutinib må man hensynta kostnaden for påfølgende behandling, nettopp fordi behandling i senere linjer påvirkes av hva pasienter får i førstelinje. En pasient som får ibrutinib i førstelinje vil for eksempel ikke få ibrutinib senere i behandlingsforløpet, mens en pasient som får kjemoterapi i førstelinje definitivt vil kunne få ibrutinib i senere linjer i Norge. Innføring av ibrutinib i førstelinje fortenger bruk i senere linjer og denne effekten vil redusere budsjettkonsekvensen betydelig. Iht. Janssen sine beregninger vil budsjettkonsekvensen reduseres med omlag 35 % dersom kostnader for påfølgende behandling inkluderes. Legemiddelverket argumenter med at det er usikkerhet i beregningene som gjør at de velger å utelukke kostnader av påfølgende behandling. Dette mener Janssen ikke er et godt argument for å velge et perspektiv der kostnaden for påfølgende behandling er tatt ut fullstendig. Budsjettberegningen Legemiddelverket har gjort kan kun informere beslutningsakerne om hva førstelinjebehandling vil koste isolert sett, men man kan med sikkerhet si at beregningen er feil ift. informere beslutningstakerne om hva den totale budsjettimplikasjon vil bli for helseforetakene.

I oppsummeringen av rapporten skriver Legemiddelverket at studiene ikke har vist forskjell i totaloverlevelse. Dette mener Janssen er feil. RESONATE-2, som er studien med lengst oppfølging, viser at ibrutinib har en betydelig bedre overlevelse enn klorambucil til tross for overkryssing for pasienter fra klorambucil til imbruvica. Janssen vil påpeke at når iLLUMINATE og ALLIANCE ikke viser forskjell i totaloverlevelse er dette som forventet siden studiene har relativt kort oppfølging og pasienter som progredierer i komparatorarmen krysser over og tilbys behandling med ibrutinib.