

Underlag för beslut om subvention  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Brukinsa (zanubrutinib)

## Utvärderad indikation

Brukinsa som monoterapi för behandling av patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) utan del17p/TP53-mutation med omuterad *IGHV*-gen.

## FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

### Förslag till begränsning

Subventioneras endast för vuxna patienter för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV*

### Förslag till villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Brukinsa (zanubrutinib), kapsel, L01EL03
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Cirka 600–650 personer insjuknar årligen i KLL, varav cirka 2/3 kommer vara i behov av behandling så småningom. 40–50 procent av patienterna har omuterad <i>IGHV</i> -gen.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	[--] patienter per år uppskattas kunna vara aktuella för behandling med Brukinsa. Brukinsa ska ses som ett ytterligare behandlingsval för patienter som för närvarande erbjuds behandling med BTK-hämmare. Kalkylerad omsättning vid fullskaleförsäljning uppskattas till [--] kronor (AIP).
<b>Trepartsöverläggning</b>	Nej
<b>Sista beslutsdag</b>	2023-12-28

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Brukinsa	80 mg	120 kapslar	51 258,15	52 304,40

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	<p>Calquence (akalabrutinib).</p> <p>TLV bedömer att Brukinsa är ett behandlingsalternativ för de patienter som erbjuds kontinuerlig behandling med BTK-hämmare (i monoterapi). Inom läkemedelsförmånen finns två BTK-hämmare, Calquence (akalabrutinib) och Imbruvica (ibrutinib), som antas ha jämförbar effekt. Eftersom Calquence inkluderades i läkemedelsförmånen efter Imbruvica bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Brukinsa är Calquence.</p>
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>Effekt och säkerhet av zanubrutinib hos patienter med tidigare obehandlad KLL har utvärderats i en öppen randomiserad fas III-studie (SEQUOIA). Studien inkluderar KLL-patienter med omuterad <i>IGHV</i>. Tillgången på uppföljningsdata för zanubrutinib är fortfarande relativt begränsad sett utifrån sjukdomens långsamma förlopp och patienternas relativt långa mediana överlevnad.</p> <p>Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan Brukinsa och övriga BTK-hämmare vid primärbehandling av KLL har företaget inkommit med matchade indirekta justerade jämförelser (MAIC), där relativ effekt samt biverkningsprofiler, zanubrutinib vs ibrutinib, har utvärderats. Med hänvisning till resultat från indirekta jämförelser anför företaget att zanubrutinib och ibrutinib har jämförbar effekt. Vidare framför företaget att zanubrutinib har visat bättre och mer tolererbar säkerhetsprofil än ibrutinib. Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser bedömer TLV att det inte finns tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra avseende behandlingseffekt vid behandling av KLL i första linjen. Resultat från fas III-studien ALPINE, som avser behandling av patienter med återfall och refraktär (R/R) KLL, stödjer antagande om åtminstone jämförbar effekt.</p> <p>I utvärderingar av Calquence (dnr 2984/2020, 4132/2022 och 4100/2022) har TLV bedömt att effekten av Calquence och Imbruvica kan betraktas som jämförbar vid behandling av KLL.</p> <p>Sammanfattningsvis, TLV betraktar behandlingseffekten med Brukinsa och Calquence som jämförbar vid primärbehandling av patienter utan del17p/TP53-mutation och med omuterad <i>IGHV</i>.</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	Indirekt kostnadsjämförelse (ICER mot ICER). Brukinsa och Calquence jämförs indirekt med hjälp av en gemensam komparator: Venclyxto (venetoklax) i kombination med Gazyvaro (obinutuzumab).
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	Läkemedelskostnader.
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	Med beaktande av befintliga sidoöverenskommelser bedömer TLV att kostnaden för Brukinsa är rimlig i förhållande till motsvarande kostnad för Calquence.
<b>Sammanvägd bedömning</b>	Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med tillägg av följande begränsning och villkor till den befintliga subventionsbegränsningen. Subventioneras endast för vuxna patienter för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad <i>IGHV</i> . Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Kronisk lymfatiskt leukemi (KLL) .....</b>	<b>5</b>
2.1	<b>Svårighetsgrad för tillståndet .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>6</b>
3.1	<b>Indikation.....</b>	<b>6</b>
3.2	<b>Verkningsmekanism .....</b>	<b>6</b>
3.3	<b>Dosering/administrering.....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>7</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>9</b>
6.1	<b>Kliniska studier .....</b>	<b>9</b>
6.2	<b>Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....</b>	<b>12</b>
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>16</b>
7.1	<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....</b>	<b>16</b>
7.2	<b>TLV:s ICER mot ICER jämförelse: Kostnad per QALY mot en gemensam komparator.....</b>	<b>16</b>
7.2.1	<b>TLV:s justeringar i den hälsoekonomiska modellen.....</b>	<b>17</b>
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>18</b>
8.1	<b>TLV:s ICER vs ICER-jämförelse mellan Brukinsa och Calquence.....</b>	<b>18</b>
8.1.1	<b>Resultat i TLV:s jämförelse .....</b>	<b>18</b>
8.1.2	<b>Samlad bedömning av resultaten.....</b>	<b>19</b>
<b>9</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>20</b>
9.1	<b>Den etiska plattformen .....</b>	<b>20</b>
9.2	<b>Författningstext m.m. ....</b>	<b>20</b>
<b>10</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>21</b>
	<b>Bilaga 1.....</b>	<b>23</b>

# 1 Företagets ansökan

---

Företaget ansöker om utökad subvention för Brukinsa, med en förmånsbegränsning till en begränsad patientgrupp. Ansökan avser Brukinsa i monoterapi för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL, utan del17p/TP53-mutation, och med omuterad *IGHV*.

Brukinsa har flera godkända indikationer, varav den ena omfattar behandling i monoterapi av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Brukinsa ingår sedan maj 2023 i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med KLL som tidigare fått minst en behandling samt tidigare obehandlade patienter med 17p-deletion/TP53-mutation (dnr 85/2023).

## 2 Kronisk lymfatiskt leukemi (KLL)

---

KLL utgår från mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats och ackumulerats i benmärg och blod [1]. Sjukdomsförloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till mer aggressivt med snabb progress med behov av behandling. KLL är den vanligaste leukemisjukdomen i västvärlden och i Sverige rapporteras cirka 600–650 nya fall av KLL per år [2]. Behandlingen av KLL har utvecklats de senaste 20 åren och lett till en successivt förbättrad överlevnad. I dag är det runt 6 000 personer som lever med sjukdomen i Sverige. Estimater av framtida prevalens i Sverige visar på en sannolik fortsatt ökning av antal patienter som lever med sjukdomen [3, 4]. Ålder i median vid diagnos för patienter rapporterade till nationellt kvalitetsregister för KLL är 72 år [2].

KLL behandlas endast när sjukdomen ger symtom eller besvär för patienten [1, 2]. Symtom och fynd kan innefatta lymfocytos, anemi, förstoring av lymfkörtlar, mjälte och lever, feber, viktnedgång och infektionskänslighet. Cirka 2/3 av alla patienter kommer över tid vara i behov av behandling någon gång under sjukdomsförloppet. Ålder i median vid behandlingsstart är 75 år [2].

Prognos och överlevnad är starkt kopplad till faktorer såsom ålder, samsjuklighet och behandlingsbehov [1]. Observerad relativ femårsöverlevnad (nationellt kvalitetsregister för KLL, diagnosår 2007–2022) vid start av behandling är 85 procent för patienter yngre än 65 år [2]. För patienter i åldersgruppen 65–79 år är observerad relativ femårsöverlevnad 70 procent och för patienter  $\geq 80$  år är relativ femårsöverlevnad 45 procent.

Närvaron av vissa kromosomala avvikelser<sup>1</sup> samt mutationsstatus för *TP53*- och den tunga immunglobulingenen<sup>2</sup> (*IGHV*) i KLL-cellklonerna har betydelse för prognos och behandlingssval [1]. KLL med hypermuterad *IGHV* (50–60 % av patienterna vid diagnos) är förenat med bättre prognos medan omuterad *IGHV* (40–50 % vid diagnos) är förenat med snabb progress och kortare remissioner efter kemoimmunoterapi. Mutationsstatus för *IGHV* förblir stabilt under sjukdomsförloppet och behöver bara analyseras en gång.

### 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Brukinsa och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom TLV presenterar en kostnadsjämförelse, har TLV inte utrett svårighetsgraden då den inte har någon betydelse för beslutet. Därför gör TLV ingen bedömning av svårighetsgrad.

---

<sup>1</sup> Såsom del(17p), Del(17p) innebär att en del av kromosom 17 saknas.

<sup>2</sup> Gen som kodar för den variabla delen av immunoglobulinets tunga kedja (the immunoglobulin heavy chain variable region gene).

## 3 Läkemedlet

---

Brukinsa innehåller den aktiva substansen zanubrutinib. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens nytta/riskbedömning av Brukina utfärdades ett marknadsgodkännande i Europa den 22 november 2021.

### 3.1 Indikation

För behandling av KLL har Brukina följande indikation:

Brukinsa som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

### 3.2 Verkningsmekanism

Zanubrutinib är en hämmare av Brutons tyrosinkinasa (BTK) [5, 6]. BTK ingår i B-cellsreceptorns och cytokinreceptorns signalvägar. Signalvägen för B-cellsreceptorns är delaktig i patogenesen för flera B-cells maligniteter, inklusive KLL. Zanubrutinib binder kovalent till BTK, vilket leder till hämning av BTK:s aktivitet med påverkan på malign cellproliferation, och antalet cancerceller minskar.

### 3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad daglig dos av zanubrutinib är 320 mg. Dosen ska tas antingen en gång dagligen (fyra kapslar á 80 mg) eller två gånger dagligen (två kapslar á 80 mg). Behandling med Brukina bör fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

---

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för kronisk lymfatisk leukemi (KLL) från september 2023 [1].

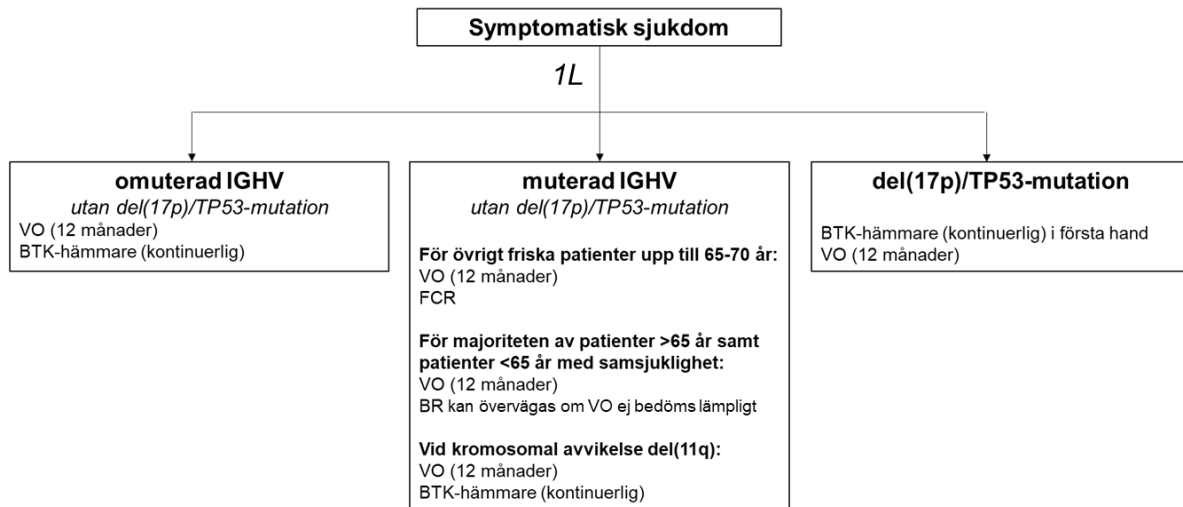
Behandling ges endast vid aktiv sjukdom definierat enligt riktlinjer från International Workshop of Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) [7]. När fler behandlingsalternativ är tillgängliga ska patienten ges bästa förutsättningar att göra egna val av behandling. Patienten ska också ges möjlighet att delta i relevanta kliniska studier.

Rekommendationerna vid primärbehandling utgår från de genetiska avvikelser som detekterats i KLL klonen, se figur 1. Även samsjuklighet, samtidig medicinering och funktionsstatus spelar roll i behandlingsvalet.

För behandling av KLL med omuterad *IGHV* och utan *del(17p)/TP53*-mutation rekommenderas idag så kallad målriktade behandlingar med *BCL2*-hämmare i kombination med antikropp riktad mot CD20 (venetoklax + obinutuzumab) eller kontinuerlig behandling med BTK-hämmare (ibrutinib och akalabrutinib). Behandlingarna har olika effekt och biverkningspektra. En individuell bedömning görs om tidsbegränsad behandling med *BCL2* hämmare + CD20-antikroppar eller tills vidare behandling med BTK-hämmare är mest lämpligt.

Vid terapival med BTK hämmare tas särskild hänsyn till blödningsrisk och risk för kardiovaskulära biverkningar. Val av BTK hämmare rekommenderas göras utifrån aktuell godkänd subventionerad indikation samt biverkningsprofil.

Figur 1. Nationella rekommendationer om behandling vid behov av första linjens (1L) behandling [1]. Rekommendationer om primärbehandling utgår från de genetiska avvikelser som detekterats i KLL klonen och flera behandlingsalternativ kan vara aktuella.



Förkortningar: BTK= Brutons tyrosinkinase, VO = venetoklas + obinutuzumab, FCR= fludarabinfosfat + cyklofosfamid + rituximab<sup>3</sup>, BR= bendamustin + rituximab<sup>4</sup>

Vid terapival med venetoklas tas särskild hänsyn till risk för tumörlys, särskilt vid nedsatt njurfunktion. Vid behandling med CD20-antikropp beaktas risken för allvariga infusionsrelaterade biverkningar. Obinutuzumab uppges vara en mer effektiv behandling än rituximab men kan orsaka kraftiga cytokinreaktioner vid behandlingsstart, särskilt vid hög tumörbörda. Behandling med BTK-hämmare har vanligtvis inte samma risk för dessa komplikationer.

Patientens önskemål tas också i beaktande vid val av primärbehandling.

## 5 Jämförelsealternativ

Företaget anger Imbruvica (ibrutinib) som relevant jämförelsealternativ till Brukinsa (zanubrutinib) vid behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL utan del17p/TP53-mutation och med omuterad IGHV. Företaget motiverar val av jämförelsealternativ genom att hänvisa till en av TLV:s tidigare utredningar av Imbruvica (dnr 520/2022) i vilken TLV bedömt att kostnaden för kontinuerlig behandling med Imbruvica är rimlig vid första linjens behandling av KLL med omuterad IGHV. Brukinsas respektive Imbruvicas indikationer vid KLL, dess liknande verkningsmekanismer (BTK-hämmare) och motsvarande effektprofiler gör Brukinsa till ett behandlingsalternativ i klinisk praxis.

### TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, p. 3 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Tidsbegränsad behandling med Venclxyto (venetoclax) i kombination med Gazyvaro (obinutuzumab) ingår i läkemedelsförmånerna vid primärbehandling av KLL för alla patienter oavsett mutationsstatus (dnr 863/2020). Imbruvica (ibrutinib) och Calquence (akalabrutinib) ingår i

<sup>3</sup>Fludarabinfosfat+cyklofosfamid+rituximab ges under en fast behandlingstid. Behandlingen ges vanligen i 4–6 cykler.

<sup>4</sup>Bendamustin + rituximab ges under fast behandlingstid. Behandlingen ges vanligen i 4–6 cykler.

läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med omuterad *IGHV* (dnr 520/2022, dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022). Sedan augusti 2023 ingår också tidsbegränsad behandling med Imbruvica i kombination med venetoklax (Venclyxto)<sup>5</sup> i läkemedelsförmånerna för tidigare obehandlade KLL-patienter. För samtliga läkemedel har det tecknats sidoöverenskommelser i samband med utredning (dnr 2750/2017, 2649/2018, 520/2022, 4132/2022 och dnr 4100/2022) som innebär att kostnaden för användning av respektive läkemedel minskar. Återbäringsnivån i Venclyxtos, Imbruvicas och Calquences sidoöverenskommelser omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras denna utredning.

Nationella behandlingsriktlinjerna avseende primärbehandling innefattar inte kombinationsbehandlingen med Imbruvica och Venclyxto i 15 månader. I nationellt vårdprogram från september 2023 finns information om att behandlingssambandet ingår i läkemedelsförmånerna, samtidigt uppges att direkt jämförande studier mellan tidsbegränsad behandling med Imbruvica i kombination med Venclyxto och rekommenderade behandlingsregimer saknas. Tidsbegränsad behandling med Imbruvica i kombination med Venclyxto listas inte som en av de rekommenderade behandlingarna i första linjen och användningen i svensk klinisk praxis antas därför vara begränsad. Det är också osäkert hur kombinationen av BTK-hämmaren Imbruvica med Venclyxto kommer användas i vården.

I nationellt vårdprogram uttrycks att individuell bedömning ska göras vid val av behandling. Läkemedlen har olika biverkningsprofil. Vid terapival med Venclyxto tas särskild hänsyn till risk för tumörlys, särskilt vid nedsatt njurfunktion. Vid behandling med Gazyvaro beaktas risken för cytokinreaktioner och infusionsrelaterade biverkningar. Vid terapival med BTK-hämmare tas särskild hänsyn till risk för kardiovaskulära biverkningar.

Brukinsa är en BTK-hämmare och ses av TLV som ytterligare ett behandlingsval för patienter som erbjuds kontinuerlig behandling med BTK-hämmare (i monoterapi). TLV bedömer därför att relevanta jämförelsealternativ till Brukinsa är en BTK-hämmare. Inom läkemedelsförmånen finns två BTK-hämmare: Imbruvica och Calquence. I TLV:s utredning av Calquence (4132/2022 och dnr 4100/2022) konstaterades att Calquence har en jämförbar effekt med Imbruvica. Eftersom Calquence, en andra generationens BTK-hämmare, inkluderades i läkemedelsförmånen efter Imbruvica bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Brukinsa är Calquence.

**TLV:s bedömning:**

TLV instämmer med företaget i att valet av jämförelsealternativ bör vara en BTK-hämmare. TLV bedömer att Brukinsa är ett behandlingsalternativ i de fall terapival är kontinuerlig behandling med BTK-hämmare (i monoterapi). I den hälsoekonomiska analysen är jämförelsealternativet till Brukinsa Calquence (akalabrutinib).

<sup>5</sup> Det enda i Sverige godkända läkemedel som innehåller den aktiva substansen venetoklax är i nuläget Venclyxto.



## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Kliniska studier

Europeiskt marknads godkännande för Brukinsa, med den aktiva substansen zanubrutinib, för behandling av KLL baseras på fas III-studien SEQUOIA (NCT03336333, BGB-3111-304) och fas III-studien ALPINE (NCT03734016, BGB-3111-305) [6]. Det kliniska underlaget i aktuell ansökan för Brukinsa vid behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL, utan del17p/TP53-mutation och med omuterad *IGHV*, består primärt av resultat från fas III-studien SEQUOIA.<sup>6</sup>

Tabell 1. Sammanfattning över studier i ansökan

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (primärt effektmått)
SEQUOIA (NCT03336333) [8, 9].	Öppen randomiserad internationell multicenter fas III-studie	zanubrutinib vs bendamustin + rituximab	Behandlingsnaiva KLL/SLL patienter ≥65 år eller 18–64 år med samsjuklighet	Behandling med zanubrutinib resulterade i en statistiskt signifikant PFS-vinst i förhållande till jämförelsealternativet. Hasardkvot (HR) för zanubrutinib vs Bendamustin + rituximab för kohort 1 i studien uppgår till 0,42 (95% KI: 0,28, 0,63 p<0,0001)

Förkortningar: KLL= kronisk lymfatisk leukemi, SLL= Småcelligt lymfocytiskt lymfom, PFS=progressionsfri överlevnad, KI=konfidensintervall, ORR= total svarsfrekvens.

### Metod

SEQUOIA är en pågående, öppen, internationell fas III-studie av tidigare behandlingsnaiva patienter med diagnosen KLL eller småcellig lymfocytär lymfom (SLL) ≥65 år, alternativt <65 år med samsjuklighet.<sup>7</sup> Till studien rekryterades behandlingsnaiva patienter i behov av behandling i enlighet med riktlinjer från the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL). Patienter med >2 i funktionsstatus enligt skalan från Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) var exkluderade från studien. Studien är indelad i fyra kohorter. Den kohort som är relevant för ansökan är kohort 1, vilken inkluderar tidigare behandlingsnaiva patienterna utan kromosomal avvikelse del17p (n=479). Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till behandling med antingen zanubrutinib (kohort 1 n=241) eller bendamustin i kombination med rituximab (kohort 1 n=238). Patienter stratifierades utifrån ålder (<65 år och ≥65 år), kliniskt stadium indelning enligt Binet<sup>8</sup> (C vs A/B), mutationsstatus för *IGHV* och geografisk region. Första patient randomiserades till studien i oktober 2017. Zanubrutinib, 160 mg (2 kapslar á 80 mg) två gånger per dag, intas fram till progression eller oacceptabel toxicitet. Behandling med bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>) i kombination med rituximab (375–500 mg/m<sup>2</sup>) (BR) sker i upp till 6 behandlingscykler. Patienter behandlade med BR och med påvisad sjukdomsprogression kan enligt studieprotokoll erbjudas behandling med zanubrutinib (överkorsning, cross-over).

### Effektmått

Primärt effektmått för kohort 1 är progressionsfri överlevnad (PFS) bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC). Sekundära effektmått i studien inkluderar: prövarbedömd PFS (INV PFS), responsduration (DOR), total överlevnad (OS) och total svarsfrekvens (ORR). I övrigt omfattar studien incidentrapportering av biverkningar och patientrapporterade hälso-relaterad livskvalitet.

<sup>6</sup> Brytpunkt för datainsamling vid datauttag är antingen maj 2021 eller mars 2022.

<sup>7</sup> Det föreligger samtidiga eller ytterligare sjukdomstillstånd. Patienter som inkluderades i studien bedömdes som inte lämpliga för behandling med FCR.

<sup>8</sup> Klinisk stadiindelning av patientens sjukdom enligt Binet-klassifikation: Binetstadium A innebär <3 lymfoida områden engagerade, Binetstadium B innebär ≥3 lymfoida områden engagerade och Binetstadium C innebär Hb <100 g/L eller trombocytpartikelkoncentration (TPK) <100x 10<sup>9</sup>/L.

## Resultat

Endast resultat för kohort 1 redovisas nedan.

### Baslinjekarakteristika

Andel patienter i studien  $\geq 65$  år var 81 procent. Medianåldern för patienter var 70 år (intervall: 35–87, medel: 69,6 år). Andel med omuterad *IGHV* var 51 procent (246/479). Tid sedan diagnos var i median 30 månader.

### Progressionsfri överlevnad (PFS)

PFS definierades som tid från randomisering fram till och med dokumenterad progression eller fram till död, oavsett orsak. Patienter där ingen händelse observerats vid brytpunkt för datainsamling censurerades. Vid en uppföljningstid på [---] månader i median (databrytpunkt maj 2021) hade 36 patienter (15%) i zanubrutinib-armen (Intention to treat-analys, ITT<sup>9</sup> n=241) progredierat eller avlidit, se tabell 2. Vid 24 månader var andelen progressionsfria 85,5 procent och total överlevnad var 94,3 procent vid behandling med zanubrutinib. Median PFS var ännu inte uppnådd för zanubrutinib-armen. Även vid subgruppsanalys för patienter med omuterad *IGHV* var median PFS inte uppnådd, se tabell 2 och figur 2. Hasardkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, för zanubrutinib vs BR, hos subgrupp av patienter med omuterad *IGHV* uppgår till 0,24 (95% KI: 0,13, 0,43) [6].

Tabell 2. Översikt av resultat från SEQUOIA, databrytpunkt maj 2021.

SEQUOIA	Zanubrutinib
<b>Kohort 1 n=241</b>	
PFS IRC median (mån)	NE (95%KI: NE, NE)
Antal events, n (%) varav progression	36 (14,9) 27(11,2)
Död	9 (3,7)
Andel (%) utan event vid	
12 mån	94,5 (95% KI: 90,8, 96,8)
24 mån	85,5 (95% KI: 80,1, 89,6)
36 mån	81,5 (95% KI: 74,6, 86,6)
OS median (mån)	NE (95% KI: NE, NE)
Antal dödsfall, n (%)	16 (6,6)
Andel (%) utan event vid	
12	[-----]
24	94,3 (95% KI: 90,4; 96,7)
36 mån	[-----]
ORR IRC (%)	94,6 (95% KI: 91,0, 97,1)
CR	6,6
nPR	[-----]
PR	[-----]
PR-L	[-----]
<b>Subgrupp med omuterad IGHV n=125</b>	
PFS IRC, median (mån)	NE (95% KI: NE, NE)
Antal events, n (%)	15 (12%)
OS median (mån)	NE (95% KI: NE, NE)
Antal dödsfall, n (%)	[-----]
ORR INV (%)	[-----]

Förkortningar: n = antal, PFS= progressionsfri överlevnad, OS= total överlevnad, ICR = independent review committee./oberoende granskningskommitté, INV= investigator assessed/prövarbedömd, NE= not estimable/går ej att uppskatta, ORR= total svarsfrekvens/best overall respons (CR+PR), CR= komplett remission/complet respons, nPR = nodulär partiell remission/ nodular partial respons, PR= partiell remission/partial respons, PR-L= partiell remission med lymfocytos, DOR= responsduration/duration of response, NR= not reported/information ej tillgänglig i underlaget.

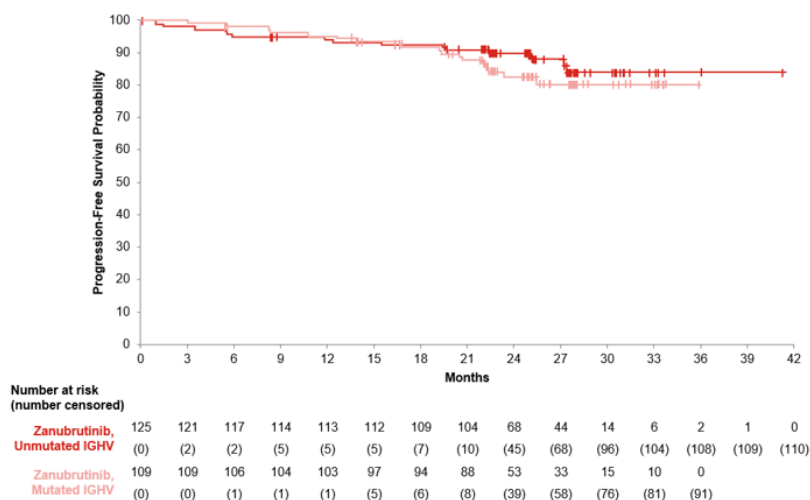
<sup>9</sup> Behandlingsavsiktsanalys

Figur 2. Kaplan Meier-kurva för progressionsfri- och total överlevnad över tid (veckor) i SEQUOIA för patienter med omuterad IGHV (n=125).

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Vid 24 månader var andelen progressionsfria hos patientgrupp med omuterad IGHV [-----] vid behandling med zanubrutinib. Kaplan Meier-kurva avseende PFS för zanubrutinib hos subgrupper med muterad respektive omuterad IGHV är till synes lika varandra, se figur 3.

Figur 3. Kaplan Meier-kurva för progressionsfri överlevnad över tid (månader) i SEQUOIA för patientgrupp med muterad (n=109) respektive omuterad IGHV (n=125) (INV)[8]. Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzonen samt antal censurerade.



### Total överlevnad (OS)

OS definierades som tid från randomisering fram till död oavsett orsak. Överlevnadsdata i studien är omogna. Vid databrytpunkt för datainsamling i maj 2021 hade 16 patienter (6,6 procent) i zanubrutinib-armen avlidit, se tabell 2. HR (kohort 1) för zanubrutinib vs BR uppgår till 1,07 (95% KI: 0,51, 2,22, p=0,87). Kaplan Meier-kurva för total överlevnad för patientgrupp med omuterad IGHV visas i figur 2.

### Behandlingsrespons

Total svarsfrekvens (ORR) definierades som andel patienter med ett registrerat partiellt svar eller bättre (inklusive PR-L) efter randomisering och fram till och med sjukdomsprogress eller start av efterföljande behandling. ORR för subgrupp med omuterad IGHV och behandlad med zanubrutinib var enligt prövare (INV) [-----].

## Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen baserad på data från 1 550 patienter med B-cellmaligniteter, inklusive patienter med KLL (n=938), Waldenströms makroglobulinemi (n=249), mantelcellslymfom (n=140), marginalzonslymfom (n=93), follikulärt lymfom (n=59) och andra typer av B-cells maligniteter (n=71), som behandlats med zanubrutinib i kliniska studier med en exponeringstid på cirka 23 månader i median [5]. De vanligaste ( $\geq 20\%$ ) förekommande biverkningarna var övre luftvägsinfektion (33%), blåmärken (30%), neutropeni (28%), blödning/hematom (27%), utslag (23%) och muskuloskeletal smärta (23 %). De vanligaste ( $>5\%$ ) biverkningarna av grad 3 eller högre var neutropeni (19%), lunginflammation (9%) högt blodtryck (7%) och trombocytopeni (6%).

Behandlingsrelaterad biverkan rapporterades hos 70 procent av patienter behandlade med zanubrutinib i kohort 1 i SEQUOIA (n=240)[8, 9]. Biverkningar som ledde till dosminskning inträffade hos cirka 25 procent. 3 procent avbröt behandlingen med zanubrutinib på grund av biverkningar.

## 6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Enligt företaget saknas det idag kliniska studier i vilka effekten av zanubrutinib direkt jämförs med andra BTK-hämmare hos tidigare obehandlade patienter med KLL. Effekten av zanubrutinib jämfört med BTK-hämmaren ibrutinib har i stället utvärderats genom matchade justerade indirekta jämförelser (matching adjusted indirect comparisons, MAIC)<sup>10</sup> utan en gemensam komparator (unanchored). Företaget har genom en systematisk litteratursökning identifierat studier relevanta för MAIC. De studier som uppges vara mest lämpade för indirekta jämförelser var två fas III-studier, ALLIANCE (NCT01886872) och RESONATE-2 (NCT01722487/01724346) [10-12]. Företaget uppger att studiedesignen är likartad mellan aktuella studier och att effektmått även definierats på liknande sätt.

### ALLIANCE

ALLIANCE är en öppen, randomiserad trearmad fas III-studie som utvärderar effekt och säkerhet av ibrutinib i monoterapi (n=182), ibrutinib+rituximab (IR; n=182) och bendamustin+rituximab (BR; n=183) hos tidigare behandlingsnaiva patienter med KLL, 65 år eller äldre (randomiserade 1:1:1) [10]. Till studien rekryterades 547 patienter i behov av behandling. Patienter rekryterades till studien mellan december 2013 och maj 2016. Baslinjekarakteristika för patienter behandlade med ibrutinib i ALLIANCE redovisas i bilaga 1. ALLIANCE studien inkluderade patienter med bekräftad del17p (5%), vilket inte justerats för i MAIC.

### RESONATE-2

RESONATE-2 är en öppen randomiserad tvåarmad fas III-studie som utvärderar effekt och säkerhet av ibrutinib i monoterapi jämfört med klorambucil (randomiserades 1:1) hos äldre ( $\geq 65$  år) patienter med diagnosen KLL eller SLL [12, 13]. Till studien rekryterades 269 behandlingsnaiva patienter i behov av behandling. Patienter med en kromosomavvikelse del(17p) var exkluderade från studien. Patienter i studien kunde dock vara *TP53*-muterade. Patienter i studien rekryterades under perioden mars 2013 till februari 2014. Baslinjekarakteristika för patienter behandlade med ibrutinib i RESONATE-2 redovisas i bilaga 1.

Enligt företaget är indirekta jämförelser av enbart patienter med omuterad *IGHV* inte möjligt då baslinjedata för patientgrupp med omuterad *IGHV* i ALLIANCE respektive RESONATE-2 inte publicerats. Då PFS för patienter behandlade med zanubrutinib med muterad respektive

<sup>10</sup> Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) innebär att det görs justeringar för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna.

omuterad *IGHV* (SEQUOIA, kohort 1) är snarlika varandra (se figur 3), används data för hela kohort 1 som proxy för behandlingseffekten hos patienter med omuterad *IGHV*.

Individnivådata från kohort 1, databrytpunkt maj 2021, har viktats för att matcha de baslinjekarakteristika som rapporterats för patienter i jämförelsestudierna (ALLIANCE och RESONATE-2). Baslinjefaktorer/ effektpåverkande variabler<sup>11</sup> som omfattats av matchning, enligt propensity score-viktning med logistisk regression, var *IGHV*-mutationsstatus (muterade vs omuterad), cytogenetiska och molekylärgenetiska avvikelser (del17p/del11q/TP53 mutation),  $\beta$ 2-mikroglobulin (<3,5 mg/L vs  $\leq$ 3,5 mg/l) och laktatdehydrogenas nivåer (<250 U/L vs  $\leq$ 250 U/L). Utförda känslighetsanalyser inkluderar också matchning för ålder (<65 vs 65–75 vs >75) och kön.

## Resultat

### Effekt

Relativ effekt mellan zanubrutinib och ibrutinib (PFS och OS) utvärderades efter matchning av ITT-populationer. En jämförelse av baslinjekarakteristikan, före och efter matchning, för patienter i kohort 1 i SEQUOIA och patienter i ALLIANCE respektive *RESONATE-2* redovisas i bilaga 1. Relativ effekt mellan zanubrutinib och aktuell BTK-hämmare redovisas i form av hasardkvoter. I Tabell 3 redovisas resultaten från indirekta jämförelser och i figur 4–5 visas Kaplan Meier-kurva över PFS från aktuella studier. Indirekta jämförelser av PFS visar inte några statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan zanubrutinib och ibrutinib. Indirekta jämförelser av OS presenteras också i underlaget, se tabell 3. Företaget framför dock att data över total överlevnad från SEQUOIA är omogna och att resultatet från dessa analyser är osäkert.

Tabell 3. Hasardkvoter för PFS (INV) och OS för SEQUOIA (zanubrutinib) vs ALLIANCE respektive *RESONATE-2* (ibrutinib).

Zanubrutinib i monoterapi SEQUOIA, kohort 1 vs	Ibrutinib i monoterapi	
	ALLIANCE	RESONATE-2
PFS HR (95%KI)	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]
OS HR (95%KI)	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]

Förkortning: ESS = effektiv sample size, KI = konfidensintervall, HR = hasardkvot, MAIC = matchad justerad indirekt jämförelse).

<sup>11</sup>Val av kovariater som bör omfattas av matchningen baserar företaget på utlåtanden från kliniska experter.

Figur 4. Kaplan Meier-kurva över progressionsfri överlevnad (INV) för SEQUOIA, före och efter matchning, och ALLIANCE. [-----]. Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Matchning resulterade i en effektiv patientpopulation (ESS) på [-----].<sup>12</sup>

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 5. Kaplan Meier-kurva över progressionsfri överlevnad (INV) för SEQUOIA och RESONATE-2, före och efter matchning. Matchning resulterade i en effektiv patientpopulation (ESS) på [-----].

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

### *Biverkningsprofiler*

Företaget presenterar naiva jämförelser samt MAIC av frekvensangivelsen av biverkningar rapporterade i SEQUOIA (zanubrutinib), RESONATE-2 (ibrutinib) och ALLIANCE (ibrutinib). I MAIC, SEQUOIA vs ALLIANCE, rapporteras frekvensen av förmaksflimmer (0,5 vs 9,4%) och högt blodtryck (6,6 vs 29,4%) vara lägre vid behandling med zanubrutinib. Resultat från MAIC av frekvensangivelsen av biverkningar rapporterade i SEQUOIA vs RESONATE-2 är i linje med MAIC mot ALLIANCE.

<sup>12</sup> ESS indikerar grad av överlapp mellan de studier som jämförs

Sammanfattningsvis, företaget anför i ansökan att zanubrutinib i monoterapi jämfört med ibrutinib i monoterapi, vid primärbehandling av KLL-patienter utan del17p/*TP53*-mutation och omuterad *IGHV*, har åtminstone jämförbar effekt. Omogna data avseende långtidsuppföljning i SEQUOIA uppges som en osäkerhet i skattningen av relativ effekt. Vidare framförs att zanubrutinib har bättre och mer tolererbar säkerhetsprofil än ibrutinib.

### TLV:s diskussion

Enligt EMA:s Kommittén för humanläkemedels (CHMP) utvärdering har zanubrutinib vid primärbehandling av KLL (patienter  $\geq 65$  år eller  $< 65$  år och ej lämpliga för rekommenderad kemoimmunoterapi) visat en effektfördel jämfört med BR [6]. Uppföljningsdata för zanubrutinib är fortfarande relativt begränsad utifrån sjukdomens långsamma förlopp och patienternas relativt långa medianöverlevnad. Subgruppsanalyser innefattande enbart patienter med omuterad *IGHV* presenteras för effektmåten; PFS, OS och ORR. Baserat på befintligt underlag ter sig effekten av zanubrutinib som oberoende av patientens *IGHV*-status.<sup>13</sup> Företaget hänvisar även till kliniska studier med ibrutinib vars resultat om effekt i relation till *IGHV*-status överensstämmer med resultaten från SEQUOIA [12]. Utifrån rådande kunskapsläge antar TLV i dagsläget att effekten av zanubrutinib är oberoende av en patients *IGHV*-status.

Det finns brist på evidens, i form av kliniska studier, för behandling med zanubrutinib hos yngre och i övrigt friska patienter. Samtidigt har EMA i sin bedömningsrapport uttryckt att effektresultaten av zanubrutinib kan extrapoleras till yngre och friskare patienter. EMA har uttryckt likande bedömning för Imbruvica (ibrutinib) och Calquence (akalabrutinib) (EMA/452512/2020 och EMA/458179/2020)[14, 15]. Baserat på EMA:s bedömning antar TLV att effekten av zanubrutinib som observerats hos äldre och skörare patienter (SEQUOIA, kohort 1) även gäller för i övrigt friska patient  $< 65$  år. Ett liknande antagande har gjorts i TLV:s utvärderingar av Calquence (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022).

Det finns inte någon klinisk studie som direkt jämför effekten av zanubrutinib med akalabrutinib eller ibrutinib vid första linjens behandling. Företaget har i stället inkommit med matchade indirekta jämförelser där relativ effekt samt biverkningsprofiler, zanubrutinib vs ibrutinib, har utvärderats. Evidens för att någon av behandlingarna har en effekt som är överlägsen den andra vid primärbehandling ses inte i företagens analyser. Att indirekta jämförelser måste användas för att jämföra den kliniska effekten innebär att resultaten är förknippade med osäkerheter. Matchade justerade indirekta jämförelser utan gemensam komparator är generellt förknippade med hög osäkerhet då alla variabler av prognostisk betydelse samt effektmodifierare bör vara kända och justerade vid analys för att minska risken för bias. Resultat från företagens fas III-studie ALPINE är i linje med resultat från företagens indirekta jämförelser [16, 17]. CHMP har konstaterat att ALPINE-studien har visat icke-inferioritet och bättre effekt av zanubrutinib jämfört med ibrutinib hos patienter med relapsrad/refraktär (R/R) KLL.

I TLV:s utredning av Calquence (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022) konstaterades att Imbruvica och Calquence har jämförbar effekt. TLV har i tidigare utvärdering av Brukinsa (dnr 85/2023) jämfört med Calquence och bedömt att det inte finns någon tydlig evidens för att effekten av någon av behandlingarna är överlägsen den andra.

### TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det inte finns tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra avseende effekt vid behandling av KLL i första linjen. TLV betraktar därför behandlingseffekten med zanubrutinib och akalabrutinib som jämförbar vid primärbehandling av patienter utan del17p/*TP53*-mutation och med omuterad *IGHV*. Baserat på EMA:s bedömning antar TLV att den observerade relativa effekten mellan zanubrutinib och akalabrutinib hos en äldre och skörare patientpopulation även gäller för en yngre och friskare patientpopulation.

<sup>13</sup> Hasard ratio (HR), zanubrutinib vs BR, för kohort 1 i SEQUOIA uppgår till 0,42 (95%KI: 0,28, 0,63). HR för subgrupp av patienter i kohort 1 med omuterad *IGHV*-gen uppgår till 0,24 (95% KI:0,13, 0,43).

## 7 Hälsoekonomi

---

### 7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Enligt TLV:s bedömning utgör Calquence relevant jämförelsealternativ till Brukinsa för patienter med tidigare obehandlad KLL utan del17p/TP53-mutation med omuterad *IGHV*-gen, se avsnitt 5. Baserat på befintligt underlag bedöms effekten av Brukinsa och Calquence som jämförbar vid den utvärderade indikationen, se avsnitt 6.2.

I samband med subventionsansökan för Calquence (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022) tecknades en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Calquence. Sidoöverenskommelsen som tecknades omfattar all försäljning av Calquence inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Calquence minskar. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen om Calquences kostnad inte kan tillföras denna utredning. TLV kan därför inte direkt jämföra behandlingskostnaderna för Brukinsa med den faktiska behandlingskostnaden för Calquence.

I stället gör TLV en så kallad ICER mot ICER-jämförelse baserat på resultaten i företagens respektive hälsoekonomiska analyser. Genom att använda en gemensam komparator kan kostnader från de hälsoekonomiska analyserna av Brukinsa respektive Calquence jämföras med varandra. På så sätt kan TLV tillämpa resultaten från den hälsoekonomiska analysen för Calquence avseende patienter med tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* (dnr 4132/2022; 4100/2022) för att göra en kostnadsbedömning som tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet för Calquence.

TLV har även tillämpat ICER mot ICER-jämförelser i utredningarna av Cibirgo (dnr 1603/2022), Ajovy (dnr 1362/2019), Verzenio (dnr 503/2019) samt Braftovi och Mektovi (dnr 2740/2018; 2739/2018).

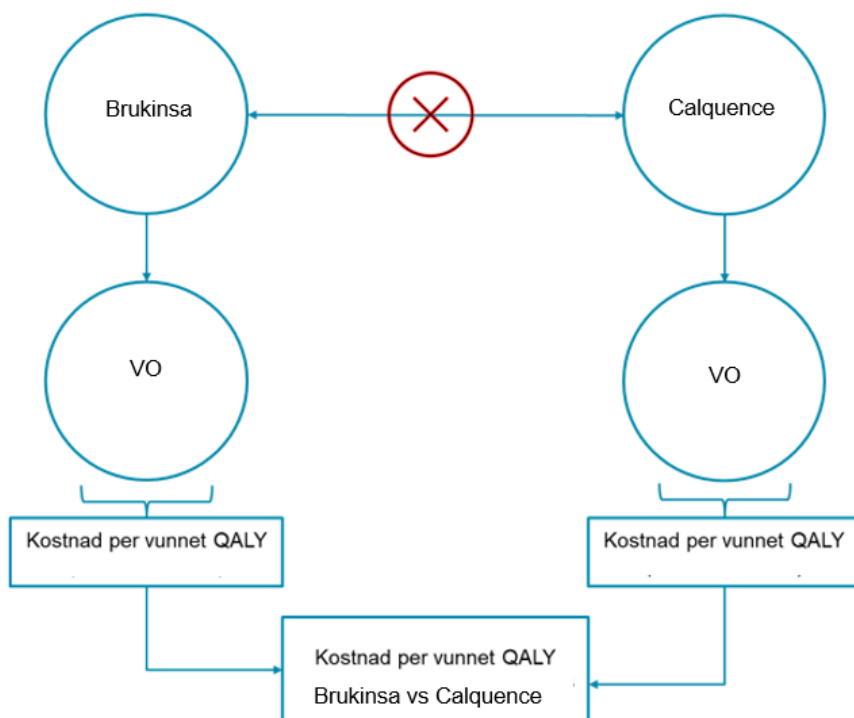
### 7.2 TLV:s ICER mot ICER jämförelse: Kostnad per QALY mot en gemensam komparator

TLV:s tillvägagångssätt för att genomföra en ICER mot ICER-jämförelse mellan Brukinsa och Calquence förutsätter att jämförelsealternativet är detsamma i företagens respektive hälsoekonomiska analyser. Eftersom effekten av Brukinsa och Calquence bedöms vara jämförbar kommer skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) huvudsakligen bero på skillnader i läkemedelskostnader.

I utredningen av Calquence för indikationen tidigare obehandlad KLL med omuterad *IGHV* eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion bedömdes relevant jämförelsealternativ vara Imbruvica. Då även Imbruvica omfattas av en sidoöverenskommelse (dnr 520/2022) jämfördes Calquence och Imbruvica indirekt med hjälp av en gemensam komparator: Venclyxto i kombination med Gazyvaro (VO) (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022). Även i aktuell utredning används VO som jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analysen. TLV:s tillvägagångssätt illustreras i figur 6.



Figur 6. TLV:s ICER mot ICER-jämförelse mellan Brukinsa och Calquence genom den gemensamma komparatorn



Venclyxto omfattas av en sidoöverenskommelse, vilket innebär att kostnaden för användning av läkemedlet minskar (dnr 2750/2017). Då Venclyxto ges som efterföljande behandling till patienter som erhållit Brukinsa eller Calquence har detta dock en begränsad påverkan på kostnaden per vunnet QALY i respektive hälsoekonomisk analys. Detta illustreras med känslighetsanalyser i beslutsunderlaget för Imbruvica (dnr 520/2022).

Även Brukinsa omfattas av en sidoöverenskommelse (dnr 85/2023). Uppgifter om Brukinsas återbäringsnivå har tillförts detta ärende och i TLV:s indirekta kostnadsjämförelse redovisas resultatet med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

### 7.2.1 TLV:s justeringar i den hälsoekonomiska modellen

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en semi-Markovmodell med tre hälsotillstånd: progressionsfri överlevnad (på eller av behandling), progredierat tillstånd (på eller av behandling) samt död.

Tid till progression (TTP) i Brukinsa-armen skattas med extrapolerade studiedata från SEQUOIA. TTP i VO-armen har skattats i relation till TTP i Brukinsa-armen med hjälp av en konstant hasardkvot som företaget utvunnit genom en matchad justerad indirekt jämförelse mellan studierna SEQUOIA och CLL14. Tid på behandling i första linjen (TTD) i Brukinsa-armen skattas med extrapolerade studiedata från SEQUOIA. TTD i VO-armen skattas med en exponentialfördelning baserat på median behandlingstid uppmätt i CLL14 [8, 18].

Progressionsfri överlevnad (PFS) i andra behandlingslinjen och progredierad överlevnad (PPS) skattas med extrapolerade studiedata från MURANO (Brukinsa-armen) respektive RESONATE (VO-armen) [19, 20]. Företaget anför att behandling med Brukinsa leder till en behandlingstvinst jämfört med VO på [--] QALYs över ett livstidsperspektiv.

I TLV:s grundscenario justeras ett antal antaganden för att resultatet, i jämförelse med VO, ska vara i linje med vad som antogs i TLV:s utredning av Calquence (dnr 4132/2022 och dnr4100/2022). Syftet med TLV:s justeringar är att jämförelsen huvudsakligen ska reflektera

skillnader i behandlingarkostnader mellan Brukinsa och Calquence. I utredningen av Calquence uppskattades en behandlingarkinst på 0,62 QALYs när Calquence jämfördes med VO. Efter TLV:s justering i modellen är behandlingarkinsten för Calquence jämfört med VO 0,63 QALYs. TLV anser att denna behandlingarkinst är jämförbar med den som fastställdes i TLV:s grundscenario i utvärderingen av Calquence.

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Brukinsa inte är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL utan del17p/TP53-mutation med omuterad *IGHV*-gen.

Med beaktande av innehållet i befintlig sidoöverenskommelse bedömer TLV att kostnaden för Brukinsa är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av denna patientgrupp.

### 8.1 TLV:s ICER vs ICER-jämförelse mellan Brukinsa och Calquence

I TLV:s utredning av Calquence (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2023) uppskattades kostnaden per vunnet QALY till cirka 900 000 kronor när äldre och sköra patienter analyserades. I TLV:s utredning av Imbruvica (dnr 520/2022) uppskattades kostnaden per vunnet QALY till cirka 945 000 kronor för samma patientgrupp. Bedömningarna tar hänsyn till de sidoöverenskommelser som finns mellan regionerna och företagen som marknadsför Calquence och Imbruvica.

I aktuell utvärdering jämför TLV kostnaden per vunnet QALY för Calquence med motsvarande kostnad per vunnet QALY för Brukinsa. Även denna analys utgår från äldre och sköra patienter.

#### 8.1.1 Resultat i TLV:s jämförelse

I tabell 4 nedan presenteras resultatet i TLV:s analys med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Brukinsa.

Tabell 4. Resultat i TLV:s analys av Brukinsa jämfört med VO

	Brukinsa	VO	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader (första behandlingslinjen)	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt	[--] kr	[--] kr	[--] kr
QALYs (diskonterade)	6,91	6,28	0,63
Kostnad per vunnet QALY utan sidoöverenskommelse			[--] kr
Kostnad per vunnet QALY inklusive sidoöverenskommelse			<b>375 568 kr</b>

I tabell 5 nedan presenteras de hälsoekonomiska resultaten jämfört med det gemensamma jämförelsealternativet VO med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna för Brukinsa och Calquence. Resultaten visar att kostnaden per QALY för Brukinsa är lägre än för Calquence med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna.

Tabell 5. ICER mot ICER jämförelse med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna för Brukinsa och Calquence

	Brukinsa mot VO (med sidoöverenskommelse)	Calquence mot VO (med sidoöverenskommelse)
Inkrementella kostnader	236 162 kr	557 085 kr
Inkrementella QALYs	0,63	0,62
Kostnad per vunnet QALY	<b>375 568 kr</b>	<b>902 671 kr</b>

### **8.1.2 Samlad bedömning av resultaten**

För Calquence finns en sekretessbelagd sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Calquence (dnr 4132/2022 och dnr 4100/2022). TLV genomför därför en så kallad ICER mot ICER-jämförelse baserat på resultaten i företagens respektive hälsoekonomiska analyser. Genom att använda den gemensamma komparatorn VO kan kostnader och effekter från de hälsoekonomiska analyserna för Brukinsa respektive Calquence jämföras med varandra.

Även Brukinsa omfattas av en sidoöverenskommelse (dnr 85/2023). Uppgifter om Brukinsas återbäringsnivå har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Resultaten i TLV:s analys med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Brukinsa visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 375 000 kronor jämfört med VO. Denna kostnad per vunnet QALY är lägre än motsvarande kostnad för Calquence jämfört med det gemensamma jämförelsealternativet VO. Baserat på TLV:s resultat bedömer TLV att kostnaden för Brukinsa, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen, är rimlig.

## 9 Regler och praxis

---

### 9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 10 Referenser

---

- [1] RCC, "Nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi (KLL), Version 7.0," 2023-09-12.
- [2] RCC, "Nationellt Kvalitetsregister för KLL Sammanfattning av den interaktiva årsrapporten för 2022," 2023. [Online]. Available: [https://cancercentrum.se/contentassets/65c4959755f544eea3745ce14c981e36/kll-komplement-till-interaktiv-arsrapport-2023\\_09\\_19\\_final.pdf](https://cancercentrum.se/contentassets/65c4959755f544eea3745ce14c981e36/kll-komplement-till-interaktiv-arsrapport-2023_09_19_final.pdf).
- [3] M. Mattsson, F. Sandin, E. Kimby, M. Hoglund, and I. Glimelius, "Increasing prevalence of chronic lymphocytic leukemia with an estimated future rise: A nationwide population-based study," *Am J Hematol*, vol. 95, no. 2, pp. E36-E38, Feb 2020, doi: 10.1002/ajh.25681.
- [4] M. Mattsson, "Svenska KLL-registret Stora förändringar i behandlingsmönster kan följas över tid. Oss Hematologer Emellan (OHE)," 2021.
- [5] EMA, "Brukinsa: EPAR - Product Information (Produktresumé)," 28 september 2023. [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_sv.pdf).
- [6] EMA, "EPAR - Assessment report Brukinsa. Procedure No. EMEA/H/C/004978/II/0003, Variation assessment report.," vol. EMA/CHMP/896488/2022, 13 October 2022. [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
- [7] M. Hallek *et al.*, "iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL," *Blood*, vol. 131, no. 25, pp. 2745-2760, Jun 21 2018, doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
- [8] C. S. Tam *et al.*, "Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial," *The Lancet. Oncology*, vol. 23, no. 8, pp. 1031-1043, Aug 2022, doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
- [9] C. S. Tam *et al.*, "Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma," *Blood Adv*, vol. 5, no. 12, pp. 2577-2585, Jun 22 2021, doi: 10.1182/bloodadvances.2020004074.
- [10] J. A. Woyach *et al.*, "Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy," *Blood*, vol. 138, no. Supplement 1, pp. 639-639, 2021, doi: 10.1182/blood-2021-153146.
- [11] J. A. Burger *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*, vol. 34, no. 3, pp. 787-798, Mar 2020, doi: 10.1038/s41375-019-0602-x.
- [12] P. M. Barr *et al.*, "Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia," *Blood Adv*, vol. 6, no. 11, pp. 3440-3450, Jun 14 2022, doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434.
- [13] P. M. Barr *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*, vol. 103, no. 9, pp. 1502-1510, Sep 2018, doi: 10.3324/haematol.2018.192328.
- [14] EMA, "EPAR - Assessment report Imbruvica. Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0059.," 2020.
- [15] EMA, "EPAR - Assessment report Calquence. Procedure No. EMEA/H/C/005299/0000.," 2020.
- [16] P. Hillmen *et al.*, "ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma," *Future Oncol*, vol. 16, no. 10, pp. 517-523, Apr 2020, doi: 10.2217/fon-2019-0844.

- [17] J. R. Brown *et al.*, "Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia," *The New England journal of medicine*, vol. 388, no. 4, pp. 319-332, Jan 26 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2211582.
- [18] K. Fischer *et al.*, "Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions," *The New England journal of medicine*, vol. 380, no. 23, pp. 2225-2236, Jun 6 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1815281.
- [19] A. P. Kater *et al.*, "Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx)," *Blood*, vol. 136, no. Supplement 1, pp. 19-21, 2020, doi: 10.1182/blood-2020-136109.
- [20] S. M. O'Brien *et al.*, "Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis," *American Journal of Hematology*, vol. 94, no. 5, pp. 554-562, 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.25436>.

## Bilaga 1

Tabell 1. Baslinjekarakteristika för patienter i ALLIANCE och SEQUOIA (före och efter matchning).

	ALLIANCE (N=182)	SEQUOIA [-----] [-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]
IGHV mutated, %	36,9%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
TP53 mutation, %	8,9%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Beta2-microglobulin Elevated, %	87,9%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Lactate Dehydrogenase Elevated, %	43,4%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
del17p (vs. d13q), %	5,0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
del11q (vs. d13q), %	19,3%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Trisomy 12 (vs. d13q), %	22,1%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
None (vs. d13q), %	17,7%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
AGE, Median	71	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
MALE, %	67,6%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Complex karyotype ≥3 abnormalities, %	23,6%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Rai stage High risk [III-IV] (vs. intermediate [I-II]), %	54,4%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
ECOG PS=0 (vs. 2), %	47,8%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
ECOG PS=1 (vs. 2), %	49,5%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
CLL, %	100,0%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Creatinine clearance, Median	69	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Hemoglobin, g/dL, Median	11	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Platelet count, 10 <sup>9</sup> cells/L, Median	130	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
White blood count, x 10 <sup>3</sup> /μL, Median	79	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Splenomegaly, Yes, %	36,3%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 2. Baslinjekarakteristika för patienter i RESONATE-2 och SEQUOIA (före och efter matchning).

	RESONATE-2 (N=136)	SEQUOIA [-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]
IGHV mutated, %	42,6%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
TP53 mutation, %	9,7%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Beta2-microglobulin >3.5, %	62,5%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Lactate Dehydrogenase Elevated, > 250, %	28,7%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
d13q), %	22,3%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Trisomy 12 (vs. d13q), %	17,1%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
None (vs. d13q), %	33,9%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Rai stage High risk [III-IV] (vs. intermediate [I-II]), %	45,6%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
AGE, >75 (vs. <75), %	33,8%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
MALE, %	64,7%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Bulky disease, Ldi 5cm, %	39,7%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Any Cytopenia, %	52,9%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
CLL, %	90,4%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
ECOG PS=0 (vs. 2), %	44,1%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
ECOG PS=1 (vs. 2), %	47,8%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Time from initial diagnosis, median	31	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Creatinine clearance < 60, %	44,1%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
B-symptoms, %	47,1%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Lymphadenopathy, %	40,4%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Splenomegaly, %	26,5%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Hemoglobin, >11g/dL	37,5%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Platelet count, >100*10 <sup>9</sup> cells/L	25,7%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Neutrophil count, >1.5*10 <sup>9</sup> cells/L	7,3%	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]