

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Brukinsa (zanubrutinib)

**Indikation**

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

**Utvärderad del av indikation**

Brukinsa i monoterapi för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation eller patienter som fått minst en tidigare behandling.

**Förslag till beslut**

Bifall med begränsning och villkor

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Brukinsa
Aktiv substans	zanubrutinib
ATC-kod	Lo1EL03
Beredningsform	Kapsel
Företag	BeiGene
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-07-15
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Calquence (akalabrutinib)
Antal patienter i Sverige	Prevalens ca 6000 personer
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[--] kronor (AIP)

## Ansökta förpackningar

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

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (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.

Diarienummer: 85/2023

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

# TLV:s bedömning och sammanfattning

---

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

## **Begränsningstext**

Subventioneras endast för vuxna patienter

- 1) för behandling i monoterapi av tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation och
- 2) för behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling

## **Villkorstext**

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

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i kroppens immunsystem. Varje år diagnostiseras cirka 500 personer i Sverige med KLL, mer än hälften av dessa personer är över 70 år.
- Den aktuella utvärderingen avser Brukinsa (zanubrutinib) i monoterapi för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation eller patienter som fått minst en tidigare behandling.
- Brukinsa hämmar aktiviteten hos enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). De signaler som förmedlas av BTK är viktiga för överlevnad och proliferation av B-celler, inklusive de maligna B-cellerna i KLL. Genom att hämma BTK bromsas cancercellernas tillväxt.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är akalabrutinib (Calquence).
- Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen vad gäller patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation utgörs av studien SEQUOIA. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med data från studien ELEVATE-TN.
- Basen för bedömningen vad gäller patienter som fått minst en tidigare behandling utgörs av studien ALPINE. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med data från studien ELEVATE-RR.
- Enligt de matchade indirekta jämförelserna förelåg [-----] mellan zanubrutinib och akalabrutinib avseende progressionsfri överlevnad (PFS). Data för total överlevnad (OS) var alltför omogna för att kunna användas för en indirekt jämförelse. Resultaten av effektjämförelser mellan Brukinsa och jämförelsealternativet är förknippade med osäkerheter eftersom data i de pivotala studierna är omogna och indirekta jämförelser har använts.
- TLV bedömer att Brukinsa har jämförbar effekt med jämförelsealternativet.
- Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Resultatet visar att kostnaden för behandling med Brukinsa är lägre än den för Calquence vid befintligt AUP.

- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Brukinsa minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- 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 ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och som monoterapi för KLL-patienter som fått minst en tidigare behandling. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
1.1	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL).....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>16</b>
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	16
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>18</b>
3.1	Företagets kostnadsjämförelse .....	18
3.2	TLV:s kostnadsjämförelse .....	19
3.3	Budgetpåverkan.....	19
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	20
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>20</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	20
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	20
<b>5</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>21</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	21
5.2	Författningstext m.m. ....	21
<b>6</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>21</b>
<b>Bilagor .....</b>	<b>23</b>	
Bilaga 1 -	Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	23

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Merparten av texten nedan har hämtats i sin helhet från Nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 2022<sup>1</sup> om inte annat anges. För referenser se vårdprogrammet.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i kroppens immunsystem. Orsaken till sjukdomen är okänd. Varje år diagnostiseras cirka 550 personer i Sverige med KLL, mer än hälften av dessa personer är över 70 år. Insjuknande i KLL ökar kraftigt med stigande ålder och sjukdomen är vanligare hos män. KLL uppdras ofta i samband med insjuknande i, eller kontroll av annan sjukdom.

Vid diagnos är cirka 85 procent av patienterna i tidigt och icke behandlingskrävande skede. Över tid blir cirka två tredjedelar av patienterna någon gång i behov av behandling, motsvarande cirka 200-230 patienter årligen. Sjukdomsförloppet är varierande, från stillsamt och symtomlöst till aggressivt med behandlingsbehov. Symtom och avvikelser vid denna sjukdom är förstoring av lymfkörtel, mjälte och lever, trötthet, feber, nattsvettningar, viktnedgång samt upprepade infektioner. Fördelningen av celler i blodet kan vara påverkad och innebära blodbrist (anemi), högt antal lymfocyter (lymfocytos), och lågt antal blodplättar (trombocytopeni).

Överlevnad i KLL är starkt kopplad till ålder, kön, samsjuklighet och behandlingsbehov. Den relativa 5-årsöverlevnaden för alla patienter med KLL yngre än 65 år är 93 procent medan den för gruppen 65 år och äldre är 80 procent. Hos patienter med behandlingsbehov är den relativa 5-årsöverlevnaden för de yngre än 65 år 80 procent och för de 65 år och äldre endast 52 procent, räknat från tidpunkt för behandlingsstart enligt data från det svenska KLL-registret.

Målet med behandling vid KLL är att uppnå effektiv och hållbar sjukdomskontroll med bibehållen livskvalitet. När sjukdomen blir behandlingskrävande sker riktad genetisk undersökning av leukemicellerna, vilken kan ge prognostisk information och påverka behandlingsval.

Det mest relevanta prognostiska informationen som framställer patienten som högrisk är förekomsten av kromosomavvikelsen 17p-deletion och/eller TP53-mutation. Förekomst av genmutationen TP53-mutation och kromosomavvikelsen 17p-deletion vid KLL har samma negativa inverkan på prognos och behandlingssvar. Patienter med 17p-deletion och isolerad TP53-mutation handläggs och behandlas på ett likartat sätt.

## 1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Brukinsa innehåller den aktiva substansen zanubrutinib och fick marknadsgodkännande i Europa den 22 november 2021.

### 1.2.1 Indikation

För behandling av KLL har Brukinsa följande indikation: ”Brukinsa som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)”.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Zanubrutinib hämmar aktiviteten hos enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK är en signalmolekyl som förmedlar signaler från B-cellsreceptorer och cytokinreceptorer. Dessa signaler är viktiga för överlevnad och celledelning av B-celler, inklusive de maligna B-cellerna i KLL. Genom att hämma BTK bromsas cancercellernas tillväxt.

---

<sup>1</sup> Regionala cancercentrum i samverkan, *Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), Nationellt vårdprogram 2022-01-25*

### 1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad daglig dos av zanubrutinib är 320 mg, som ska tas antingen en gång dagligen (fyra 80 mg kapslar) eller två gånger dagligen (två 80 mg kapslar).

Vid biverkningar av grad 3 eller högre kan dosen behöva justeras.

Behandling med Brukinsa bör fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationerna nedan är tagna från det nationella vårdprogrammet för Kronisk lymfatisk leukemi<sup>2</sup>. För referenser se vårdprogrammet.

Cirka en tredjedel av patienter med KLL blir aldrig behandlingskrävande och behandling i tidiga stadier av sjukdomen har inte visat förlängd överlevnad. Behandlingsindikation finns vid aktiv sjukdom, vilket definierats i riktlinjer från The International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).

### Första linjens behandling

Inför behandlingsval vid tidigare obehandlad KLL tas hänsyn till avvikelser i TP53-genen, IGHV-mutationsstatus<sup>3</sup>, samsjuklighet och ålder. Rekommendationerna för läkemedelsbehandling i första linjen vid KLL är bland annat beroende av om patienten har 17p-deletion eller TP53-mutation. Det är viktigt att beakta möjligheten att inkludera patienten i klinisk studie.

#### *KLL patienter med 17p-deletion/TP53-mutation*

För alla patienter med KLL med 17p-deletion/TP53-mutation, utom för de patienter där endast symptomlindrande behandling är aktuell, rekommenderas behandling med BTK-hämmarna ibrutinib eller akalabrutinib, eller med BCL2-hämmaren venetoklax.

Vid val av venetoklax rekommenderas i första hand behandling tills vidare, men vid toxicitet eller patientens önskemål kan man ge 12–24 månaders behandling med venetoklax-obinutuzumab. Om BTK-hämmare eller venetoklax är intolerabla, kan man överväga att ge idelalisib i kombination med rituximab.

### Behandling vid relaps eller refraktär sjukdom

Rekommendationerna för behandling vid relaps eller refraktär sjukdom sammanfattas i nedanstående två figurer (figur 1, figur 2).

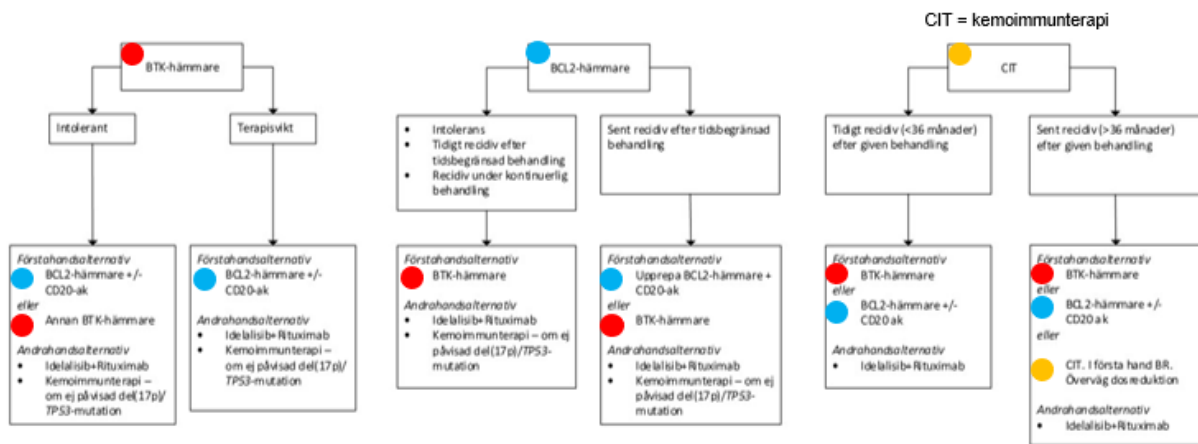
---

<sup>2</sup> Regionala cancercentrum i samverkan, *Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), Nationellt vårdprogram 2022-01-25*

<sup>3</sup> Bestämmande av IGHV-mutationsstatus innebär analys om generna för immunoglobulinets tunga kedja har genomgått somatisk hypermutation eller ej.

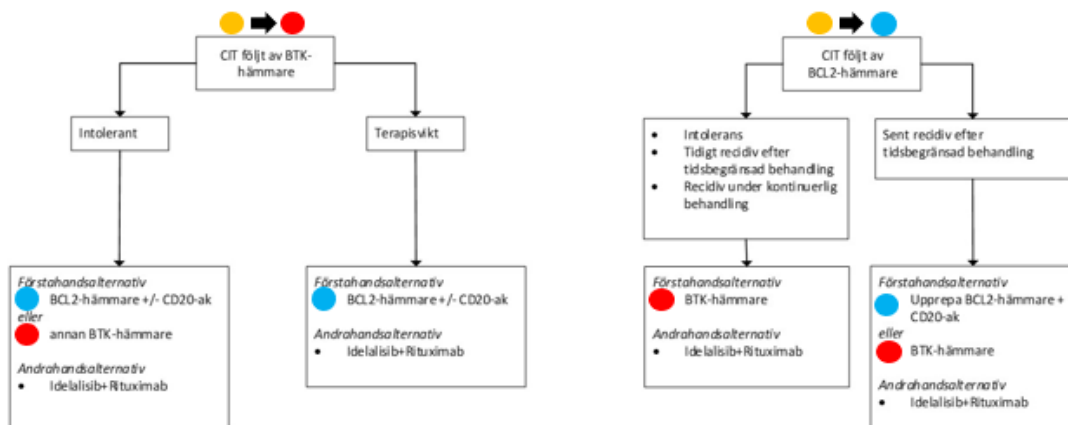


**Figur 1.** Behandling vid relaps eller refraktär sjukdom efter första linjens behandling



- **BTK-hämmare:** Imbruvica (ibrutinib) eller Calquence (akalabrutinib)
- **BCL2-hämmare:** Venclxyto (venetoklax)

**Figur 2.** Behandling vid relaps eller refraktär sjukdom efter tidigare behandling med kemoimmunterapi (CIT), följt av målinriktad behandling (BTK-hämmare eller BCL2-hämmare).



- **BTK-hämmare:** Imbruvica (ibrutinib) eller Calquence (akalabrutinib)
- **BCL2-hämmare:** Venclxyto (venetoklax)

När KLL-patienten sviktar på behandling, återfaller (<6 mån, refraktär) alternativt blir behandlingskrävande >6 månader efter senaste behandling (relaps) finns flera faktorer att beakta vid val av behandling. Grundutredning och behandlingsindikationer i övrigt är desamma som inför första linjens behandling.

Att tänka på:

- Ålder och samsjuklighet.
- Tid från första linjens behandling.
- Eventuell toxicitet och komplikationer till tidigare behandling.
- Förnyad analys avseende nytillkommen del(17p)/TP53-mutation, om ej påvisad tidigare.
- IGHV-mutationsanalys om provet inte tagits tidigare.
- Transformation.

BTK-hämmarna, ibrutinib och akalabrutinib, och BCL2-hämmaren venetoklas är nu en del av standardbehandlingen för patienter med KLL.

Patienter med p53-dysfunktion (17p-deletion/TP53-mutation) kan betraktas vara refraktära mot konventionell kemoimmunterapi. BTK-hämmare med förbättrad selektivitet, såsom akalabrutinib, kan vara ett behandlingsalternativ med förbättrad tolerabilitet jämfört med ibrutinib.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget menar att ibrutinib (Imbruvica) och akalabrutinib (Calquence) är relevanta jämförelsealternativ till zanubrutinib (Brukinsa). Företaget motiverar det enligt följande. Zanubrutinib är en andra generationens BTK-hämmare, och har därmed samma verkningsmekanism som ibrutinib och akalabrutinib. Ibrutinib och akalabrutinib rekommenderas som första linjens behandling av KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation, och för relapserande/refraktära patienter i de svenska behandlingsriktlinjerna<sup>4</sup>. Företagets kliniska expert har bekräftat att ibrutinib och akalabrutinib är de vanligast förekommande behandlingarna både för behandlingsnaiva patienter med 17p-deletion/TP53-mutation, och för relapserande/refraktära patienter.

#### TLV:s diskussion

*TLV:s motivering till val av jämförelsealternativ hos tidigare obehandlad KLL med del(17p)/TP53-mutation*

I vårdprogrammet rekommenderas för denna patientgrupp BTK-hämmare eller Venclxyto.

Venclxyto är dock inte subventionerat för de patienter som kan bli aktuella för behandling med Brukinsa (en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg). Venclxytos subventionsbegränsning för den aktuella patientgruppen lyder nämligen: ”*som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg*”.

Kostnaderna för både Imbruvica och Calquence har bedömts som rimliga vid befintliga AUP hos den aktuella patientgruppen (dnr 4876/2014; 2984/2020). Då Calquence inkluderades i läkemedelsförmånen efter Imbruvica för aktuell patientpopulation bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Brukinsa utgörs av Calquence.

*TLV:s motivering till val av jämförelsealternativ hos patienter som fått minst en tidigare behandling*

BTK-hämmare rekommenderas för de flesta av patientgrupperna som nämns i vårdprogrammet. I vissa fall rekommenderas även Venclxyto +/- rituximab.

TLV har tidigare bedömt att effekten av Venclxyto i kombination med rituximab (VenR) är jämförbar med effekten av Imbruvica hos högriskpatienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. Enligt resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse var kostnaden för användning av VenR högre än kostnaden för Imbruvica vid befintligt AUP, men sidoöverenskommelsen som tecknades för Venclxyto innebar att kostnaden för användning av Venclxyto var lägre än kostnaden för användning av Imbruvica (dnr 2649/2018).

Sedan TLV:s utredning av VenR har fastställt AUP för Venclxyto sjunkit. Sedan oktober 2022 finns även en sidoöverenskommelse för Imbruvica som omfattar all försäljning av Imbruvica

---

<sup>4</sup> Regionala cancercentrum i samverkan, *Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), Nationellt vårdprogram 2022-01-25*

inom läkemedelsförmånerna och innebär att kostnaderna för användning av Imbruvica minskar. Återbäringsnivån i Venclyxtos respektive Imbruvicas sidoöverenskommelse omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras denna utredning. Med anledning av detta är det i dagsläget inte möjligt att avgöra huruvida VenR eller Imbruvica utgör det mest kostnads-effektiva behandlingsalternativet till Brukinsa. TLV:s val av relevant jämförelsealternativ till Brukinsa baseras därför på vad som framstår som mest kliniskt relevant, vilket för aktuell patientgrupp är andra BTK-hämmare.

Kostnaderna för både Imbruvica och Calquence har bedömts som rimliga vid befintliga AUP hos den aktuella patientgruppen (dnr 4876/2014; 2984/2020). Då Calquence inkluderades i läkemedelsförmånen efter Imbruvica för aktuell patientpopulation bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Brukinsa utgörs av Calquence.

Huruvida Calquence eller Imbruvica används som jämförelsealternativ påverkar vid befintliga AUP inte TLV:s förslag till beslut för någon av de aktuella patientgrupperna.

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer, med hänsyn tagen till klinisk relevans och kostnadseffektivitet, att det relevanta jämförelsealternativet till Brukinsa är Calquence (akalabrutinib).

### **1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet**

TLV har i tidigare beslut för Calquence (dnr 2984/2020) bedömt svårighetsgraden för patienter med tidigare obehandlad KLL som mycket hög.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.

## **1.4 Klinisk effekt och säkerhet**

### **1.4.1 Kliniska studier**

Zanubrutinib för behandling av KLL har undersökts i två olika fas 3-studier som motsvarar de relevanta patientpopulationerna i ansökan:

- SEQUOIA: Behandlingsnaiva (TN<sup>5</sup>) patienter med del17p/TP53mut<sup>6</sup>
- ALPINE: relapsade/refraktära (R/R) patienter med och utan del17p/TP53mut<sup>7</sup>

I SEQUOIA studerades effekt och säkerhet av zanubrutinib i en enkelarmad kohort av TN-patienter<sup>8</sup>.

I ALPINE studerades effekt och säkerhet av zanubrutinib jämfört med ibrutinib (R/R-patienter oberoende av del17p/TP53-status) i en öppen, randomiserad fas 3-studie.

### **SEQUOIA (Behandlingsnaiva patienter)**

SEQUOIA är en pågående, internationell fas 3-studie av behandlingsnaiva patienter med KLL eller SLL<sup>9</sup>. Studien har flera syften, inklusive att undersöka effekten av zanubrutinib jämfört

<sup>5</sup> TN = treatment naive

<sup>6</sup> Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica*. 2020 Oct 13;106(9):2354-2363.

<sup>7</sup> Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319-332.

<sup>8</sup> Det är studiens kohort 2 som är relevant för den aktuella ansökan.

<sup>9</sup> SLL = small lymphocytic lymphoma

med bendamustin + rituximab, och är indelad i fyra kohorter. Den kohort som är relevant för den aktuella ansökan är kohort 2: patienter med del17p/TP53mut behandlade med zanubrutinib (n=110). Patienterna var  $\geq 65$  år, alternativt  $\geq 18$  år med samsjuklighet. Fortsättningsvis avser därför alla omnämmanden av SEQUOIA endast kohort 2.

Det primära syftet i kohort 2 var att undersöka svarsfrekvens (ORR, overall response rate), progressionsfri överlevnad (PFS, progression-free survival), svarsduration (DOR, duration of response) och säkerhet, medan total överlevnad (OS, overall survival) inkluderas som ett exploratoriskt effektmått.

## Resultat

Det primära effektmåttet var PFS enligt bedömning av en oberoende granskningskommitté (IRC). Databrytpunkten för resultat i denna ansökan är maj 2021.

### ORR

ORR var 90% (95% KI: 82,8-94,9) vid databrytpunkten maj 2021 med en medianuppföljningstid om 30,5 månader enligt IRC och inga påtagliga skillnader noterades mellan de fördefinierade subgrupperna. Resultaten avseende ORR för patienter med del17p/TP53mut redovisas i nedanstående tabell 1.

**Tabell 1.** SEQUOIA: Sammanfattning av resultat för ORR enligt IRC (patienter med del17p/TP53mut).

	Zanubrutinib (N=110)
Overall response rate (CR, PR, or PR-L), n (%)	99 (90)
[95% CI]	[82.8; 94.9]
CR, n (%)	7 (6.4)
PR, n (%)	88 (80.0)
nPR, n (%)	2 (1.8)
PR-L, n (%)	2 (1.8)
Stable disease, n (%)	11 (10.0)
Progressive disease, n (%)	-

Abbreviations: CI: Confidence interval; CR: Complete response; ORR, Overall response rate; PR: Partial response; nPR: Nodular partial response; PR-L: Partial response with lymphocytosis

### Svarsduration

Median DOR uppnåddes inte vid databrytpunkten maj 2021 med en medianuppföljningstid om [-----]. Enligt den oberoende granskningen var andelen patienter utan händelser (progression eller död) vid 12, 24 och 36 månader [-----] respektive.

### PFS

Median-PFS enligt IRC var ej uppnått vid databrytpunkten maj 2021 med en medianuppföljningstid om [-----]. Vid 12, 24 och 36 månader var andelen patienter med del17p/TP53mut utan händelser [-----], 88,9 (95% KI: 81,3-93,6) och [-----].

### OS

Vi databrytpunkten maj 2021 [-----], och median-OS [-----]. Andelen patienter utan händelser var vid 24 månader 93,6% (95% KI: 87,1-96,9).

## **ALPINE (R/R patienter)**

ALPINE är en pågående, öppen, randomiserad fas 3-studie där effekten av zanubrutinib jämfört med ibrutinib studeras i patienter med R/R CLL/SLL som erhållit minst en tidigare behandling. Det primära effektmåttet är prövarbedömt ORR och sekundära effektmått utgörs av bland annat av PFS, DOR, behandlingsduration, OS och säkerhet.

Totalt inkluderades 652 patienter i studien, varav 327 randomiserades till att erhålla zanubrutinib 160 mg två gånger dagligen per os, och 325 till att erhålla ibrutinib 420 mg en gång dagligen per os. Inklusion i studien skedde under perioden 1 november 2018 till 14 december 2020. De data som redovisas i följande stycken härrör om inget annat anges från slutgiltiga analysen av studien, med databrytpunkten augusti 2022 och en medianuppföljningstid om 29,6 månader<sup>10</sup>.

### **Resultat**

#### *ORR*

ORR var högre för patienter som behandlats med zanubrutinib än med ibrutinib; 83,5% (95% KI: 79,0-87,3) respektive 74,2% (95% KI: 69,0-78,8). En högre ORR för zanubrutinib observerades i de prespecificerade subgrupperna, inklusive de mer svårbehandlade patienterna med del17p/TP53mut.

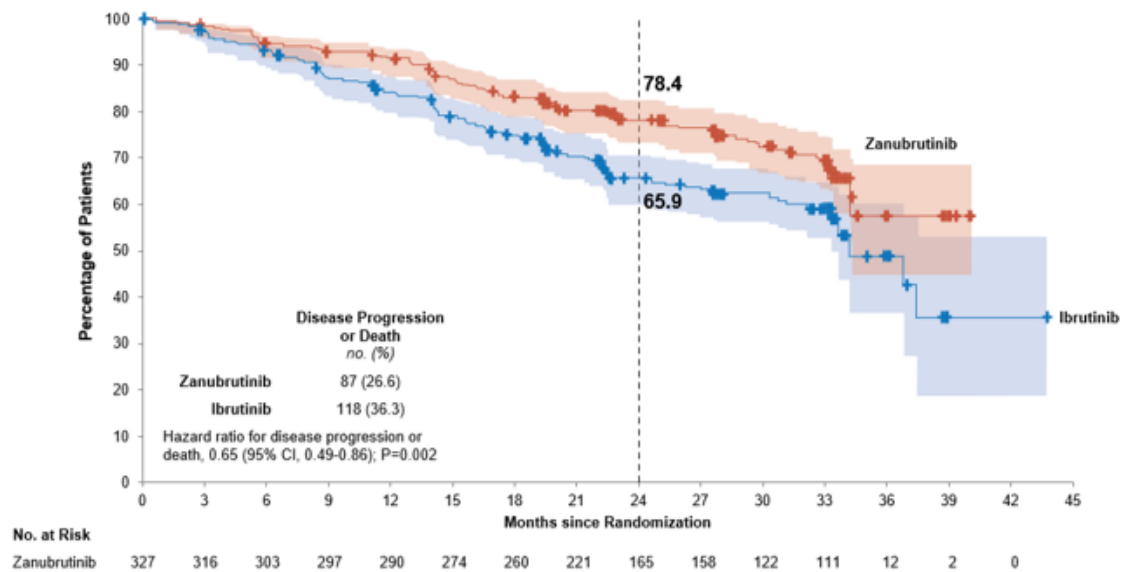
#### *PFS*

Vid databrytpunkten augusti 2022 hade 87 händelser i form av sjukdomsprogression eller död inträffat i zanubrutinibarmen jämfört med 118 motsvarande händelser i ibrutinibarmen. Hasardkvoten för PFS INV var 0,65 (95% KI: 0,49-0,86) till fördel för zanubrutinib ( $p=0,002$ ). Median-PFS hade inte uppnåtts för zanubrutinib medan det var 34,2 månader (95% KI: 33,3-NE) för ibrutinib. KM-kurvan för PFS INV i ITT-populationen visas i nedanstående figur 3. I subgruppen av patienter med del17p/TP53mut var hasardkvoten för PFS INV 0,53 (95% KI: 0,31-0,88) till fördel för zanubrutinib.

---

<sup>10</sup> Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):319-332.

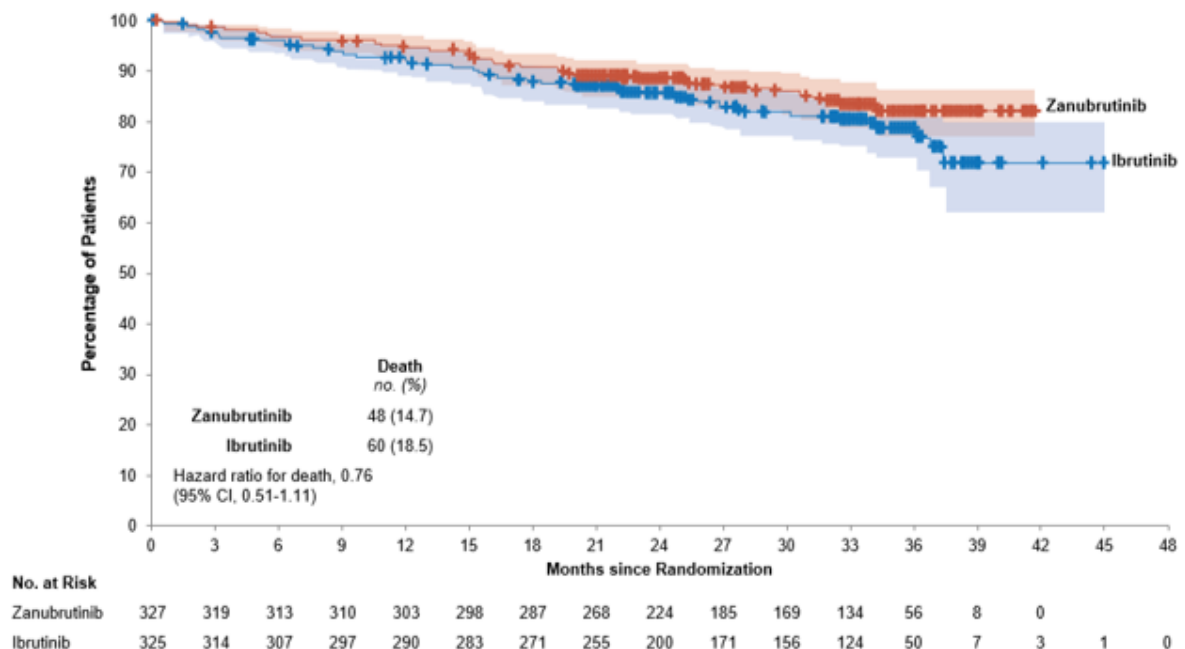
**Figur 3.** ALPINE: Kaplan-Meierkurva för PFS INV (ITT-populationen, databrytpunkt augusti 2022)



**OS**

Vid databrytpunkten augusti 2022 hade 48 dödsfall rapporterats för patienter behandlade med zanubrutinib och 60 för ibrutinib. Hasardkvoten för OS var 0,76 (95% KI: 0,51-1,11) och median-OS hade ej uppnåtts i någon av behandlingsarmarna. KM-kurvan för OS visas i nedanstående figur 4.

**Figur 4.** ALPINE: Kaplan-Meierkurva för OS (databrytpunkt augusti 2022)



## Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén*

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20$  %) var övre luftvägsinfektion (33 %), blåmärken (30 %), neutropeni (28 %), blödning/hematom (27 %), utslag (23 %) och muskuloskeletal smärta (23 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre ( $> 5$  %) var neutropeni (19 %), lunginflammation (9 %) högt blodtryck (7%) och trombocytopeni (6 %).

Av de 1 550 patienter som behandlades med zanubrutinib avbröt 2,9 % behandlingen på grund av biverkningar. Den vanligaste biverkningen som ledde till att behandlingen avbröts var lunginflammation (1,4 %). Biverkningar som ledde till dosminskning inträffade hos 5,7 % av patienterna.

Säkerhetsprofilen baseras på samlade data från 1 550 patienter med B-cells maligniteter, inklusive patienter med kronisk lymfatisk leukemi (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 Brukinsa i kliniska studier med en median exponeringstid på 22,95 månader.

### **TLV:s diskussion**

EMA skriver i sin utvärdering att sammantaget ger resultaten från studierna SEQUOIA och ALPINE, inklusive fördelaktig PFS och ORR, varaktiga svar och förbättringar i viktiga bedömningar vad gäller säkerhet och tolerabilitet (som händelser vilka leder till behandlingsavbrott eller behandlingsavslutande) påtagliga bevis till stöd för en positiv nytta/risk-bedömning för zanubrutinib vid behandling av patienter med KLL.

Angående kohort 2 i SEQUOIA, den patientgrupp som är relevant för den aktuella utvärderingen vad gäller patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation, skriver EMA att ORR enligt oberoende bedömare är 90 procent och att PFS vid 24 månader är 89 procent och att dessa resultat tydligt visar att zanubrutinib ger kliniskt relevanta behandlingsresultat i KLL-patienter med 17p-deletion.

Vidare kommenterar EMA att ALPINE-studien visat icke-inferioritet och bättre effekt (baserat på prövarens bedömning) av zanubrutinib jämfört med ibrutinib i R/R-patienter. Med tanke på att ibrutinib också är godkänt i första linjen, och rekommenderas oavsett om patienterna är lämpade eller ej för behandling med immunkemoterapi (FCR<sup>11</sup>) finner EMA det rimligt att extrapolera effekten av zanubrutinib även till yngre och friskare patienter i första linjen. Detta är motiveringen för den indikation som godkändes: "Brukinsa som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)".

**TLV:s bedömning:** Responsen bedöms som kliniskt relevant för respektive behandlingslinje. Studiernas huvudsakliga svagheter är omogna data och begränsat antal patienter.

### **1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser**

För att jämföra effekten av zanubrutinib och akalabrutinib i behandlingsnaiva patienter med del17p/TP53-mutation respektive R/R-patienter genomfördes indirekta jämförelser i form av MAIC (matching-adjusted indirect comparison). På grund av omogna data kunde MAIC bara genomföras för PFS, inte för OS. Företaget har genomfört en systematisk litteratursökning för

<sup>11</sup> FCR = fludarabinfosfat + cyklofosfamid + rituximab

att identifiera vilka studier som bör användas för de indirekta jämförelserna. De komparatorstudier som var relevanta att använda är följande (inklusive en kommentar om vilka data från SEQUOIA som användes).

#### ELEVATE-TN

ELEVATE-TN är en randomiserad, multicenter, öppen, trearmad fas 3-studie av obinutuzumab i kombination med klorambucil, akalabrutinib i kombination med obinutuzumab och akalabrutinib monoterapi i patienter med tidigare obehandlad KLL<sup>12</sup>.

#### SEQUOIA

Data för zanubrutinib i MAIC baseras på poolade data från SEQUOIA-studiens kohort 1 och kohort 2 eftersom ELEVATE-TN inte redovisar baslinjekaraktäristika enbart för patienter med del17p/TP53mut, och således en MAIC som endast använde data från kohort 2 inte kunde genomföras.

#### ELEVATE-RR

ELEVATE-RR är en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie av akalabrutinib versus ibrutinib i tidigare behandlade patienter med högrisk-KLL (patienter med bekräftad del17p eller del11q)<sup>13</sup>.

### **Effektmodifierare och prognostiska faktorer för TN- och R/R-patienter**

Analys avseende behandlingseffekt på PFS beroende av baslinjefaktorer genomfördes utifrån publikationerna från SEQUOIA, ALLIANCE<sup>14</sup> och ELEVATE-TN för behandlingsnaiva patienter och från ALPINE och ELEVATE-RR för R/R-patienter.

Baslinjekaraktäristika flaggades som effektmodifierare (EM) om minst en av de ovan nämnda studierna rapporterat en signifikant skillnad i behandlingseffekt beroende på nivån av de faktorer som undersöktes. Vissa ytterligare baslinjefaktorer för vilka den numeriska skillnaden i behandlingseffekt beroende på nivåerna av respektive faktor var anmärkningsvärd, men inte statistiskt signifikant, flaggades som potentiella effektmodifierare. Med beaktande av den prognostiska förmågan hos de potentiella effektmodifierarna klassades dessa som ”prognostiska faktorer med EM-potential”. Ytterligare baslinjefaktorer med prognostisk förmåga som inte identifierades enligt ovan som antingen en EM eller en PF med EM-potential flaggades som prognostiska faktorer (PF). Tabell 2 nedan redovisar klassificeringen av baslinjekaraktäristika.

---

<sup>12</sup> Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694.

<sup>13</sup> Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452.

<sup>14</sup> 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 Dec 27;379(26):2517-2528.



**Tabell 2.** Effektmodifierare (EM) och prognostiska faktorer (PF) för TN- och R/R-patienter.

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

### **Statistiska metoder**

Publicerade KM-kurvor konverterades till x- och y-koordinater för tid och överlevnadssannolikheter med Engauge Digitizer. Koordinaterna användes för att generera rekonstruerade individuella patientdata för varje kurva med användande av Guyots metod.

[-----  
-----<sup>15</sup>-----  
-----  
-----].

Matchningsstrategin syftade till att bevara en effektiv provstorlek (ESS) som inte understeg [---] samtidigt som man justerade för så många baslinjefaktorer som möjligt. För att hitta den

-----  
<sup>15</sup> [-----  
-----]

mest optimala matchningen prövades flera uppsättningar av matchningsfaktorer. I det första steget användes den fullständiga uppsättningen av ömsesidigt tillgängliga faktorer [-----] för matchning. Därefter, om det befanns nödvändigt, eliminerades vissa faktorer baserat på deras relevans tills den optimala ESS hade uppnåtts.

### **MAIC för zanubrutinib versus akalabrutinib (behandlingsnaiva patienter)**

Med användande av data från studierna SEQUOIA och ELEVATE-TN gjordes en [-----] MAIC. Följande faktorer kunde dock inte justeras för i MAIC:

- [-----]
- [-----]
- [-----]

MAIC inkluderade fem olika scenarier baserat på olika matchningsmodeller, det vill säga olika uppsättningar av baslinjekaraktäristika som justerades för. KM-kurvor från ett representativt scenario visas i figur 5 nedan. Kurvorna representerar akalabrutinib i ITT-populationen från ELEVATE-TN, zanubrutinib i oviktad ITT-population från SEQUOIA (CLL/SLL) och viktade populationer före och efter matchning från SEQUOIA (endast CLL).

**Figur 5.** KM-kurvor för PFS-IRC i SEQUOIA och ELEVATE-TN före och efter matchning enligt modell 5 (behandlingsnaiva patienter).

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

Hasardkvoter från en naiv jämförelse och de fem MAIC:arna visas i nedanstående tabell 3. [-----].

**Tabell 3.** Relativ effekt avseende PFS-IRC för zanubrutinib versus akalabrutinib (behandlingsnaiva patienter)..

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

### **MAIC för zanubrutinib versus akalabrutinib (relapserade/refraktära patienter)**

Med användande av data från studierna ALPINE och ELEVATE-RR, vilka båda hade ibrutinib som kontrollarm, gjordes en [-----] MAIC. Följande faktorer kunde dock inte justeras för i MAIC:

- [-----]
- [-----]
- [-----]
- [-----]

MAIC inkluderade tre olika scenarier baserat på olika matchningsmodeller, det vill säga olika uppsättningar av baslinjekaraktäristika som justerades för<sup>16</sup>. KM-kurvor från ett representativt scenario visas i figur 6 nedan. Kurvorna representerar akalabrutinib i ITT-populationen från ELEVATE-RR, zanubrutinib i oviktad ITT-population från ALPINE (CLL/SLL) och viktade populationer före och efter matchning från ALPINE (endast CLL).

<sup>16</sup> [-----]  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

**Figur 6.** KM-kurvor för PFS-INV i ALPINE och ELEVATE-RR före och efter matchning enligt modell 3 (relapserade/refraktära patienter).

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

Hasardkvoter från en naiv jämförelse och de tre MAIC:arna visas i nedanstående tabell 4. [-----].

**Tabell 4.** Relativ effekt avseende PFS-INV för zanubrutinib versus akalabrutinib (relapserade/refraktära patienter).

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

### **TLV:s diskussion**

De indirekta jämförelserna avseende PFS i tidigare obehandlade patienter med del17p/TP53mut respektive relapserade/refraktära patienter visade [-----] i klinisk effekt mellan zanubrutinib och akalabrutinib, även om man i R/R-patienter såg en tendens till bättre effekt av zanubrutinib.

Att indirekta jämförelser måste användas för att jämföra den kliniska effekten gör att resultaten är förknippade med osäkerheter. Analysen begränsades av att vissa bakgrundskaraktäristika som klassificerades som effektmodifierare eller prognostiska faktorer med potential att utgöra effektmodifierare inte rapporterades i samtliga studier. Dessa faktorer kunde således

inte justeras i de indirekta jämförelserna (MAIC). Vidare bedömdes OS-data för patienter behandlade med zanubrutinib i studierna ALPINE och SEQUOIA vara alltför omogna för att användas i MAIC-analysen så endast resultat för PFS kunde jämföras.

Ett generellt problem med matchade indirekta jämförelser är att den effektiva provstorleken (ESS) minskar ju fler kovariater (prognostiska faktorer och effektmodifierare) man matchar för. Företaget valde därför att använda ett antal olika matchningsmodeller där olika uppsättningar av kovariater inkluderades, baserat på deras kliniska relevans. Syftet var att erhålla en acceptabel storlek på ESS, och TLV bedömer att förfarandet är rimligt.

För jämförelsen gällande R/R-patienter (ALPINE och ELEVATE-RR) fanns ytterligare en begränsande omständighet, eftersom ELEVATE-RR endast inkluderade högriskpatienter (patienter med del17p eller del11q). Givet det begränsade antalet högriskpatienter i ALPINE och obalanser vad gäller patientkaraktäristika mellan de båda studierna kunde endast de mest relevanta effektmodifierarna användas vid matchningen för att bevara ett tillräckligt stort ESS. Företagets kliniska expert bedömer dock att resultaten från den indirekta effektjämförelsen är relevanta för de svenska patienter som kan bli aktuella för behandling med zanubrutinib.

Utifrån ovan nämnda osäkerheter anser TLV att befintligt underlag inte visar tydlig evidens för att ena behandlingen är överlägsen den andra. TLV bedömer således att zanubrutinib och akalabrutinib (som utgör det relevanta jämförelsealternativet) i nuläget har jämförbar effekt.

**TLV:s bedömning:** Enligt de matchade indirekta jämförelserna finns [-----  
-----] i effekt vad gäller PFS mellan zanubrutinib och det relevanta jämförelsealternativet, akalabrutinib, i de aktuella patientpopulationerna. TLV bedömer den kliniska effekten som jämförbar. De matchade indirekta jämförelserna är dock behäftade med osäkerheter.

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Brukinsa och Calquence. Företaget anser att effekten mellan Brukinsa och Calquence är jämförbar samt att behandling med Brukinsa är kostnadsbesparande jämfört med behandling med Calquence.

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av att TLV bedömer att Brukinsa har jämförbar effekt med Calquence baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. I särskilda fall kan det vara nödvändigt att göra en dosreducering, varpå TLV har valt att göra en kostnadsjämförelse baserad på rekommenderad dos samt de dosjusteringar som anges i produktresumén för respektive läkemedel.

### 2.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 2.1.1 Dosering

##### *Brukinsa*

Rekommenderad dos av Brukinsa är 320 mg per dag. I produktresumén för Brukinsa anges två dosjusteringar.<sup>17</sup>

##### *Calquence*

Rekommenderad dos av Calquence är 200 mg per dag. I produktresumén för Calquence anges en dosjustering.<sup>18</sup>

#### 2.1.2 Kostnader för läkemedlet

I tabell 5 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 5. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Brukinsa	Kapsel	80 mg	120 st	52 304,40 kr
Calquence	Kapsel	100 mg	60 st	52 604,10 kr

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Brukinsa inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2023. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Brukinsa till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär således att kostnaderna för användning av Brukinsa minskar.

För tidigare obehandlade patienter med kromosomavvikelsen 17p-deletion eller TP53-mutation antar företaget en relativ dosintensitet om 98 procent för Brukinsa och Calquence, baserat på vad som uppmätts i SEQUOIA och ELEVATE-TN. För patienter som erhållit minst en tidigare behandling antar företaget en relativ dosintensitet om [--] procent för Brukinsa respektive 99 procent för Calquence. Detta baseras på ALPINE och ELEVATE-RR.

I tabell 6 och 7 återfinns en översikt av läkemedelskostnader per patient och dag, månad och år i företagets kostnadsjämförelse.

<sup>17</sup> Fass Vårdpersonal (2023). *Brukinsa*. <https://www.fass.se/LIF/product;jsessionid=node01q0f6ttawbmx1k42e799km8tq3598.node0?userType=o&nplId=20200527000024> [2023-04-14].

<sup>18</sup> Fass Vårdpersonal (2023). *Calquence*. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=o&nplId=20191015000025> [2023-04-14].

Tabell 6. Läkemedelskostnader i företagets kostnadsjämförelse, tidigare obehandlade patienter med kromosomavvikelsen 17p-deletion eller TP53-mutation

Behandling	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per patient och dag	Kostnad per patient och månad	Kostnad per patient och år
Brukinsa	320 mg dagligen	98%	1 708 kr	52 006 kr	624 070 kr
Calquence	200 mg dagligen	98%	1 718 kr	52 304 kr	627 646 kr

Tabell 7. Läkemedelskostnader i företagets kostnadsjämförelse, patienter som fått minst en tidigare behandling

Behandling	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per patient och dag	Kostnad per patient och månad	Kostnad per patient och år
Brukinsa	320 mg dagligen	[--] %	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Calquence	200 mg dagligen	99%	1 736 kr	52 838 kr	634 050 kr

### Behandlingsduration

Företaget antar att behandling med Brukinsa och Calquence pågår fram till progression. Studiedata över TTP (time to progression) i SEQUOIA och PFS i ALPINE var dock omogna vid databrytpunkterna i maj respektive december 2021. Baserat på utlåtande från klinisk expert antar företaget att tidigare obehandlade patienter med kromosomavvikelsen 17p-deletion eller TP53-mutation står på behandling under sex år. För patienter som fått minst en tidigare behandling antar företaget en behandlingslängd om fyra år. En årlig diskonteringsränta om tre procent tillämpas.

**TLV:s bedömning:** Eftersom behandling med Brukinsa och Calquence pågår fram till progression och behandlingseffekten bedöms som jämförbar antas ingen skillnad i behandlingstid i TLV:s grundscenario.

### 2.1.3 Kostnader för biverkningar

Företagets analys inkluderar kostnader för biverkningar. Dessa appliceras som en engångskostnad och beräknas genom att multiplicera frekvensen av biverkningar med den aggregerade kostnaden för dessa. För tidigare obehandlade patienter med kromosomavvikelsen 17p-deletion eller TP53-mutation har företaget inkluderat biverkningar som observerades i SEQUOIA (Brukinsa) och ELEVATE-TN (Calquence). För patienter som fått minst en tidigare behandling baseras biverkningar på ALPINE (Brukinsa) och ELEVATE-RR (Calquence).

Kostnader för biverkningar står för en mycket liten andel av de totala kostnaderna i analysen.

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av att effekten för Brukinsa och Calquence antas vara jämförbar inkluderas endast läkemedelskostnader i TLV:s kostnadsjämförelse.

### 2.1.4 Indirekta kostnader

Företagets analys inkluderar patientkostnader kopplade till hantering av biverkningar. Dessa står för en mycket liten andel av de totala kostnaderna i analysen.

**TLV:s bedömning:** Indirekta kostnader inkluderas inte i TLV:s kostnadsjämförelse.

## 3 Resultat

### 3.1 Företagets kostnadsjämförelse

#### 3.1.1 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

Tabell 8. Resultat i företagets kostnadsjämförelse, tidigare obehandlade patienter med kromosomavvikelsen 17p-deletion eller TP53-mutation\*, exklusive sidoöverenskommelse

	Brukinsa	Calquence	Skillnad
Läkemedelskostnader	3 482 128 kr	3 502 080 kr	- 19 952 kr
Kostnader för biverkningar	4 198 kr	2 815 kr	1 383 kr
Indirekta kostnader	2 169 kr	988 kr	1 181 kr
<b>Totala kostnader för 6 år</b>	<b>3 488 495 kr</b>	<b>3 505 884 kr</b>	<b>- 17 388 kr</b>

\* 6 års tidshorisont/behandlingslängd antas. 3% årlig diskontering tillämpas.

Tabell 9. Resultat i företagets kostnadsjämförelse, patienter som fått minst en tidigare behandling\*, exklusive sidoöverenskommelse

	Brukinsa	Calquence	Skillnad
Läkemedelskostnader	[--] kr	2 427 532 kr	[--] kr
Kostnader för biverkningar	[--] kr	5 809 kr	[--] kr
Indirekta kostnader	[--] kr	2 201 kr	[--] kr
<b>Totala kostnader för 4 år</b>	<b>2 424 131 kr</b>	<b>2 435 542 kr</b>	<b>- 11 411 kr</b>

\* 4 års tidshorisont/behandlingslängd antas. 3% årlig diskontering tillämpas.

#### 3.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 10. Företagets känslighetsanalyser, tidigare obehandlade patienter med kromosomavvikelsen 17p-deletion eller TP53-mutation, exklusive sidoöverenskommelse

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Skillnad
<b>Grundscenario</b>			<b>- 17 388 kr</b>
Diskonteringsränta	3%	0%	[--] kr
		5%	[--] kr
Kostnader för vårdbesök	Exkluderas	Inkluderas	[--] kr
Behandlingslängd	6 år	4 år	[--] kr

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser, patienter som fått minst en tidigare behandling, exklusive sidoöverenskommelse

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Skillnad
<b>Grundscenario</b>			<b>- 11 411 kr</b>
Diskonteringsränta	3%	0%	[--] kr
		5%	[--] kr
Kostnader för vårdbesök	Exkluderas	Inkluderas	[--] kr
Behandlingslängd	4 år	5 år	[--] kr
		6 år	[--] kr



## 3.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar mellan Brukinsa och Calquence har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV inkluderar endast läkemedelskostnader för Brukinsa och Calquence där hänsyn tas till dosreduktion.

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Brukinsa är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation eller som fått minst en tidigare behandling.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Brukinsa. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Brukinsa inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2023. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

### 3.2.1 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

I tabell 12 och 13 nedan presenteras resultatet i TLV:s analys med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Brukinsa.

Tabell 12. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, exklusive sidoöverenskommelse

Dos	Brukinsa		Calquence	
	Dos per dag	Kostnad per dag	Dos per dag	Kostnad per dag
Rekommenderad dos	320 mg (4 kapslar à 80 mg)	1 743,48 kr	200 mg (2 kapslar à 100 mg)	1 753,47 kr
1:a dosjustering	160 mg (2 kapslar à 80 mg)	871,74 kr	100 mg (1 kapsel à 100 mg)	876,74 kr
2:a dosjustering	80 mg (1 kapsel à 80 mg)	435,87 kr	N/A	N/A

Tabell 13. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, inklusive sidoöverenskommelse

Dos	Brukinsa		Calquence	
	Dos per dag	Kostnad per dag	Dos per dag	Kostnad per dag
Rekommenderad dos	320 mg (4 kapslar à 80 mg)	[--] kr	200 mg (2 kapslar à 100 mg)	1 753,47 kr
1:a dosjustering	160 mg (2 kapslar à 80 mg)	[--] kr	100 mg (1 kapsel à 100 mg)	876,74 kr
2:a dosjustering	80 mg (1 kapsel à 80 mg)	[--] kr	N/A	N/A

## 3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [--] (tidigare behandlad KLL) respektive [--] (17p-deletion/TP53-mutation) patienter behandlas med Brukinsa år 2028. Kalkylerad omsättning vid fullskaleförsäljning uppgår enligt företagets beräkningar till [--] kronor per år (AIP).

### 3.4 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Resultatet visar att kostnaden för behandling med Brukinsa är lägre än den för Calquence.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Brukinsa minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Sammantaget bedömer TLV att läkemedelskostnaden för Brukinsa är lägre än den för Calquence vid befintligt AUP och rimlig för behandling av KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation eller KLL-patienter som fått minst en tidigare behandling.

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) utvärderar för närvarande Brukinsa för samma indikation som denna ansökan avser.<sup>19</sup>

### 4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 14. Listpriser för Brukinsa i andra länder

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

<sup>19</sup> National Institute for Health and Care Excellence. 2023. *Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID5078]*. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10964> [2023-04-14].

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 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 i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 5.2 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.

## 6 Sammanvägning

---

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i kroppens immunsystem. Varje år diagnostiseras cirka 500 personer i Sverige med KLL, mer än hälften av dessa personer är över 70 år.

Den aktuella utvärderingen avser Brukinsa (zanubrutinib) i monoterapi för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation eller patienter som fått minst en tidigare behandling.

Brukinsa hämmar aktiviteten hos enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). De signaler som förmedlas av BTK är viktiga för överlevnad och proliferation av B-celler, inklusive de maligna B-cellerna i KLL. Genom att hämma BTK bromsas cancercellernas tillväxt.

TLV bedömer, med hänsyn tagen till klinisk relevans och kostnadseffektivitet, att det relevanta jämförelsealternativet till Brukinsa är Calquence (akalabrutinib).

Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen vad gäller patienter med tidigare obehandlad KLL med påvisad 17p-deletion/TP53-mutation utgörs av studien SEQUOIA. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med data från studien ELEVATE-TN.

Basen för bedömningen vad gäller patienter som fått minst en tidigare behandling utgörs av studien ALPINE. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med data från studien ELEVATE-RR.

Enligt de matchade indirekta jämförelserna förelåg [-----] i effekt mellan zanubrutinib och akalabrutinib avseende progressionsfri överlevnad (PFS). Data för total överlevnad (OS) var alltför omogna för att kunna användas för en indirekt jämförelse.

Resultaten av effektjämförelser mellan Brukinsa och jämförelsealternativet är förknippade med osäkerheter eftersom data i de pivotala studierna är omogna och indirekta jämförelser har använts.

TLV bedömer att Brukinsa har jämförbar effekt med jämförelsealternativet.

Företaget har redovisat en kostnadsjämförelse där behandlingens kostnaden för Brukinsa jämförs med behandlingens kostnaden för Calquence. I analysen är läkemedelskostnader och kostnader för biverkningar inkluderade.

Företaget antar att tidigare obehandlade patienter med kromosomavvikelsen 17p-deletion eller TP53-mutation står på behandling under sex år. För patienter som fått minst en tidigare behandling antar företaget en behandlingstid om fyra år. Enligt resultatet i företagets grundscenari är Brukinsa kostnadsbesparande jämfört med Calquence för båda patientgrupperna.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Resultatet visar att kostnaden för behandling med Brukinsa är lägre än den för Calquence vid befintligt AUP.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidosöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Brukinsa minskar. Underlag till sidosöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

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 ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och som monoterapi för KLL-patienter som fått minst en tidigare behandling. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### 8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.