

Medicinrådets anbefaling vedrørende zanubrutinib til behandling af Waldenstrøms makroglobulinæmi

Annb



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 20. april 2022

Dokumentnummer 137211

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma BeiGene

Lægemiddel Zanubrutinib (Brukinsa)

Indikation Zanubrutinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med Waldenstrøms makroglobulinæmi, som har modtaget mindst én tidligere behandling, eller til førstelinjebehandling af patienter, som er uegnede til kemo-immunterapi.

ATC-nummer

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 25. juni 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 14. februar 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. marts 2022

Rådets anbefaling 20. april 2022

Sagsbehandlingstid 9 uger og 2 dage (65 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer)



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler zanubrutinib til patienter med kræftsygdommen Waldenstrøms makroglobulinæmi, fordi behandlingen kan bremse udviklingen af sygdommen. Zanubrutinibs effekt og bivirkninger er sammenlignelige med ibrutinib, som er den behandling, patienterne kan modtage i dag, selvom lægemidlerne har lidt forskellige bivirkninger, og Medicinerådet vurderer, at de to behandlinger samlet set er ligeværdige.

Medicinerådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Medicinerådet anbefaler, at patienter med manglende effekt ikke bør skifte mellem zanubrutinib og ibrutinib.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge zanubrutinib til behandling af patienter med Waldenstrøms makroglobulinæmi. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden BeiGene Ireland Ltd.

Waldenstrøms makroglobulinæmi

Sygdommen er et langsomt voksende (indolent) malignt B-celle-lymfom. Tidlige stadier er tit asymptomatiske, og patienter diagnosticeres derfor efter symptomdebut eller tilfældigt ved anden blodprøve. Klinisk kan Waldenstrøms makroglobulinæmi manifestere sig ved fx feber, træthed, nattesved og vægttab. Derudover påvirkes blodcelledannelsen af knoglemarvsinfiltration, som kan resultere i knoglemarvssvigt, og mange patienter får derfor behandlingskrævende anæmier.

Waldenstrøms makroglobulinæmi udgør ca. 8 % af B-celle-lymfomer, og incidensen i Danmark anslås på baggrund af tal fra den hæmatologiske fællesdatabase (LYFO) at være ca. 170-180 nye tilfælde om året, idet der i perioden 2000-2020 var ca. 2.500 nye patienter i Danmark, og at incidensen er stigende.

Zanubrutinib

Zanubrutinib (Brukinsa) er en hæmmer af Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er involveret i B-cellereceptor (BCR)-signalerings, som regulerer en lang række forskellige cellefunktioner, bl.a. overlevelse, mobilitet og vækst.

Den anbefalede daglige dosis zanubrutinib er 320 mg. Den daglige dosis skal tages enten 1 gang dagligt (4 kapsler af 80 mg) eller fordelt på 2 doser på 160 mg 2 gange dagligt (2 kapsler af 80 mg).

Nuværende behandling i Danmark

Til symptomatiske patienter med milde symptomer og langsom sygdomsudvikling (fx milde cytopenier og lav tumorbyrde) anbefales rituximab i kombination med cyclophosphamid og dexamethason (R-CD). Alternativt anbefales rituximab i kombination med bendamustin, som giver længere remission, men som er mere toksisk. Ved behov for hurtig sygdomskontrol, hvor fx cytopenier vanskeliggør kemoterapi, kan rituximab kombineres med bortezomib og dexamethason. Derudover findes der andre kombinationer af kemo-immunterapi, som tilpasses den enkelte patient.

Ibrutinib, som er en BTK-hæmmer ligesom zanubrutinib, benyttes til de få patienter, der er uegnede til kemo-immunterapi, og i højere grad ved relaps. Medicinrådet bemærker, at ibrutinib ikke tidligere er vurderet og anbefalet af Medicinrådet.



Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget til sammenligning af effekt og sikkerhed er ét studie (ASPEN) med en direkte sammenligning af zanubrutinib over for ibrutinib. Der er ikke udført nogen systematisk litteratursøgning. Der er ingen statistisk signifikante forskelle mellem zanubrutinib og ibrutinib på effektmålene samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, responsrate og helbredsrelateret livskvalitet.

Overordnet er risikoprofilen for zanubrutinib og ibrutinib sammenlignelig, hvad angår frekvens og sværhedsgrad. Ved behandling med zanubrutinib er der dog en lavere hyppighed af atrieflimren, blødning og pneumoni, hvorimod hyppigheden af neutropenier er større end ved behandling med ibrutinib.

Datagrundlaget består af et enkelt studie, som var ublindet, hvilket kan introducere performance bias i forhold til effektmål som progressionsfri overlevelse, responsrate og helbredsrelateret livskvalitet. Der er risiko for bortselektion af patienter i ASPEN med kardiovaskulær komorbiditet i studiepopulationen. Det kan betyde, at incidensen af kardiovaskulær toksicitet er undervurderet, og at behandlingsvarigheden er længere i studiet.

I ASPEN var både OS og helbredsrelateret livskvalitet inkluderet som eksplorative effektmål, hvilket betyder, at ASPEN ikke er designet til at adressere disse effektmål.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner zanubrutinib og ibrutinib for 104 patienter.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for analysen. Bortset fra ekskludering af monitoreringsomkostninger er der ikke ændret i analysen, som virksomheden indsendte.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1.

Tabel 1. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse ved sammenligning med ibrutinib, diskonterede tal

	Zanubrutinib	Ibrutinib	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	████████	████████	████████
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	████████	████████	████████

Lægemiddelomkostninger for zanubrutinib er den væsentligste parameter, der driver analysens resultat. Medicinerådet vurderer, at den relative dosisintensitet er en usikker parameter af betydelig størrelse, fordi dosisreduktion vil forekomme i dansk klinisk praksis, men omfanget heraf kan ikke estimeres præcist. Det har betydning for de



samlede lægemiddelomkostninger for både zanubrutinib og ibrutinib, da antagelser om dosisintensitet påvirker begge lægemidler.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet accepterer ansøgers estimat af kandiderende patienter til behandling med zanubrutinib på ca. 104 patienter årligt, og heraf estimeres det, at 19 % af patienterne i år 5 vil modtage denne behandling, hvis den anbefales. Medicinrådet estimerer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af zanubrutinib som behandlingsalternativ vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP (apotekernes indkøbspris, listepriisen), er budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Begreber og forkortelser	8
1. Baggrund	9
1.1 Waldenstrøms makroglobulinæmi	9
1.2 Zanubrutinib	9
1.3 Nuværende behandling	10
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	11
2.1 Litteratursøgning	11
2.2 Kliniske studier	12
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator	15
2.4 Population	16
2.5 Intervention	17
2.6 Komparator	17
2.7 Sammenligning af effekt	18
2.8 Sammenligning af sikkerhed	21
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	24
3. Sundhedsøkonomisk analyse	24
3.1 Analyseperspektiv	25
3.2 Metode, model og antagelser	25
3.3 Omkostninger	25
3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	29
3.5 Resultater	29
4. Budgetkonsekvenser	32
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel	32
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen	32
5. Diskussion	33
Referencer	34
6. Sammensætning af fagudvalg	35
7. Versionslog	37



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 35.



Begreber og forkortelser

AESI:	Uønsket hændelse af særlig interesse (<i>Adverse event of special interest</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	Standardized Mean Difference
TRAE:	<i>Treatment-related adverse event</i>



1. Baggrund

1.1 Waldenstrøms makroglobulinæmi

Waldenstrøms makroglobulinæmi er et langsomt voksende (indolent) malignt B-celle-lymfom. Sygdommen er karakteriseret ved infiltration i knoglemarven af klonale, lymfoplasmacytoide celler og sekretion af M-komponent (non-funktionelt immunglobulin). M-komponent måles i blodet og anvendes til monitorering af sygdommen.

Tidlige stadier er tit asymptomatiske, og patienterne diagnosticeres derfor efter symptomdebut eller tilfældigt ved anden blodprøve. Klinisk kan Waldenstrøms makroglobulinæmi manifestere sig ved fx feber, træthed, nattesved og væggtab. Derudover påvirkes blodcelledannelsen af knoglemarvsinfiltration, som kan resultere i knoglemarvssvigt, og mange patienter får derfor behandlingskrævende anæmier.

Ved sekretion af M-komponent kan der opstå en række forskellige relaterede komplikationer, hvoraf hyperviskositet-syndrom er det mest almindelige. Hyperviskositet-syndrom viser sig ved blødninger fra slimhinder samt hovedpine, svimmelhed, tinnitus, koordinationsforstyrrelser, næseblod og forvirring. Derudover kan M-komponent-sekretionen føre til kryoglobulinæmi type 1 og 2, koagulationsforstyrrelser, polyneuropati, anæmi, primær amyloidose og vævsaflejringer af M-komponent i huden, mave-tarm-kanalen, nyrerne og andre organer.

Omkring 20 % af patienterne har tegn på infiltration af andet – typisk lymfoidt – væv ved diagnose. Spredning til lunger, blødt væv, hjerne, nyrer og knogler er sjældent, men risikoen øges med sygdomsprogression.

Patientpopulationen har en medianalder på omkring 70 år med en overvægt af mænd ligesom ved andre lymfom- og M-komponentsygdomme. Det estimeres, at over 90 % af patienterne har en genmutation i *MYD88*. Genet koder for et adaptor-protein, der spiller en central rolle i reguleringen af immunrespons. Der ses en betydelig komorbiditet af andre kroniske lidelser, herunder hjertekar- og lungesygdom, men også andre maligne sygdomme [1,2]. Waldenstrøms makroglobulinæmi hos yngre (< 50 år) er sjældent, men som oftest forbundet med god langtidsprognose [3]. Dødelighed i patientpopulationen er derfor ofte betinget af andre lidelser [4].

Sygdommen udgør ca. 8 % af B-celle-lymfomer, og incidensen i Danmark anslås på baggrund af tal fra den hæmatologiske fællesdatabase (LYFO) at være ca. 170-180 nye tilfælde om året, idet der i perioden 2000-2020 var ca. 2.500 nye patienter i Danmark, og at incidensen er stigende.

1.2 Zanubrutinib

Zanubrutinib (Brukinsa) er en hæmmer af Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er involveret i B-cellereceptor (BCR)-signaler, som regulerer en lang række forskellige



cellefunktioner, bl.a. overlevelse, mobilitet og vækst. Zanubrutinib danner en kovalent binding med det aktive BTK-site, hvilket hæmmer den enzymatiske aktivitet af BTK og dermed videre BCR-signalering. På den måde ønsker man at hæmme B-cellenes overlevelse, mobilitet og vækst.

Zanubrutinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med Waldenstrøms makroglobulinæmi, som har modtaget mindst én tidligere behandling, eller til førstelinjebehandling af patienter, som er uegnede til kemo-immunterapi.

Den anbefalede daglige dosis zanubrutinib er 320 mg. Den daglige dosis skal tages enten 1 gang dagligt (4 kapsler af 80 mg) eller fordelt på 2 doser på 160 mg 2 gange dagligt (2 kapsler af 80 mg).

1.3 Nuværende behandling

Waldenstrøms makroglobulinæmi er en uhelbredelig sygdom, og derfor er behandlingsmålet at opnå bedst mulig sygdomskontrol under hensyntagen til bivirkningerne ved behandling og derudover at forhindre og behandle komplikationer. Overordnet kan behandlingen inddeles i behandling af lymfomet og behandling af forhøjet M-komponent-protein og komplikationer til sidstnævnte. Der er ikke dokumentation for, at asymptomatiske patienter har gavn af behandling [5]. Derfor er det også kun symptomatiske patienter, der er kandidater til behandling, mens asymptomatiske patienter blot monitoreres. Det betyder også, at behandling seponeres, hvis patienten opnår symptomfrihed.

Hvis der er behandlingsindikation tilpasses denne patientens alder, komorbiditet, sygdomsbyrde og almentilstand, og der skelnes i dansk klinisk praksis mellem patienter, som er egnede/ikke-egne til kemo-immunterapi. Immunterapien består af anti-CD20 (rituximab), og Medicinrådet bemærker, at der findes relativt milde kemo-immunterapi-behandlingsregimer, og derfor kan nogle kombinationer være mildere end behandling med ibrutinib.

Til symptomatiske patienter med milde symptomer og langsom sygdomsudvikling (fx milde cytopenier og lav tumorbyrde) anbefales rituximab i kombination med cyclophosphamid og dexamethason (R-CD). Alternativt anbefales rituximab i kombination med bendamustin, som giver længere remission, men som er mere toksisk. Ved behov for hurtig sygdomskontrol, hvor fx cytopenier vanskeliggør kemoterapi, kan rituximab kombineres med bortezomib og dexamethason. Derudover findes der andre kombinationer af kemo-immunterapi, som tilpasses den enkelte patient.

Ibrutinib, som er en BTK-hæmmer ligesom zanubrutinib, benyttes til de få patienter, der er uegnede til kemo-immunterapi, samt i højere grad ved relaps. I dansk klinisk praksis er det meget få patienter, der modtager ibrutinib i 1. linje, og Medicinrådet anslår det til ca. 3 %. I 2. linje anslås det at være ca. 20-25 %, mens det i 3. linje anslås at være 75 %.

Medicinrådet bemærker, at ibrutinib ikke tidligere er vurderet og anbefalet af Medicinrådet.



2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt et direkte sammenlignende studie af zanubrutinib over for ibrutinib (ASPEN) og har derfor ikke udført nogen systematisk litteratursøgning. Denne tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.

2.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret følgende studier som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator:

Tabel 2. Indsendte studier

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
BGB-3111-302 (ASPEN)	Voksne patienter med symptomatisk Waldenstrøms makroglobulinæmi og med MYD88 ^{L265P} -mutation (n=201)	Zanubrutinib 160 mg peroralt 2 gange dagligt	Ibrutinib 420 mg peroralt 1 gang dagligt	Andel patienter, der opnår et <i>very good partial response (VGPR)</i> eller <i>complete response (CR)</i>	Responstrate, responsvarighed, PFS, anti-lymfomrespons og sikkerhed	A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study, Tam CS. et al., Blood by the American Society of Hematology, 2020	

Tabel 3. Igangværende studier

Studienavn	NCT-nummer	Status	Startdato og forventet slutdato	Til sammelingning af
A Phase 2 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Zanubrutinib Plus Ixazomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia	NCT04463953	Rekrutterer	Maj 2020 - Maj 2025	Zanubrutinib, ixazomib og dexamethasone (ZID regimen) i patienter med nyligt diagnosticeret WM
A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Treatment With Ibrutinib and/or Acalabrutinib	NCT04116437	Rekrutterer	Oktober 2019 - juli 2025	Zanubrutinib vs. Ibrutinib, acalabrutinib eller acalabrutinib med ibrutinib i patienter med CLL, småcellet lymfocytært lymfom, Waldenstrøms makroglobulinæmi, mantle cell lymfom, eller marginal zone lymfom, som er blevet intolerante over for ibrutinib og/eller acalabrutinib-behandling
A Phase 2, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor BGB-3111 in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM)	NCT03332173	Færdig	August 2017 - januar 2021	Zanubrutinib i kinesiske patienter med R/R WM
A Single-Arm, Expanded Access Study of Zanubrutinib (BGB3111) in Participants With B-cell Malignancies	NCT04052854	Ikke længere tilgængeligt	Ikke tilgængeligt	Zanubrutinib i patienter med behandlingsnaiv eller R/R WM, som vurderes uegnede til at indgå i tilgængelige kliniske forsøg med zanubrutinib

2.2.1 ASPEN

ASPEN er et randomiseret *open-label* fase 3-studie, der sammenligner behandling med ibrutinib og zanubrutinib hos patienter med Waldenstrøms makroglobulinæmi med behandlingsindikation baseret på internationale konsensuskriterier. Patienter med *MYD88^{L265P}*-mutation blev randomiseret 1:1 til at modtage ibrutinib eller zanubrutinib (kohorte 1). I denne rapport bliver der udelukkende taget udgangspunkt i kohorte 1 fra ASPEN-studiet, medmindre andet er nævnt. Den mediane opfølgningstid var 18,8 måneder.

Randomiseringen blev stratificeret efter mutationsstatus og antallet af tidligere behandlingslinjer (dvs. behandlingsnaive (TN) vs. relaps/refraktære (R/R)). Patienter med vildtype *MYD88* eller med ubestemt *MYD88*-mutationsstatus blev inkluderet i kohorte 2 og fik zanubrutinib i en tredje ikke-randomiseret arm. Resultater fra kohorte 2 blev rapporteret separat.

I ASPEN var afbrudt behandling i ≤ 2 på hinanden følgende cyklusser og ≤ 2 dosisreduktioner tilladt til behandling af tilbagevendende grad 3-4 behandlingsrelaterede bivirkninger. Overkrydsning ved progression eller intolerance var ikke tilladt i kohorte 1.

Table 4. Patientdisposition

Patientdisposition (kohorte 1) Zanubrutinib, n (%)	Zanubrutinib n (%) n=102	Ibrutinib n (%) n=99
Median opfølgningstid, antal måneder	19,4	
Antal patienter behandlet med studielægemiddel	101 (99,0)	98 (99,0)
Antal patienter, der afbryder behandling	20 (19,6)	21 (21,2)
Årsag til afbrudt behandling:		
Sygdomsprogression	7 (6,9)	5 (5,1)
Uønskede hændelser	4 (3,9)	9 (9,1)
Investigatorbeslutning	2 (2,0)	4 (4,0)
Patientbeslutning	5 (4,9)	■
Andet	2 (2,0)	3 (3,0)

2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 5. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering
Population	Voksne patienter med Waldenstrøms makroglobulinæmi og <i>MYD88</i> ^{L265P} -mutations-status	Medicinrådet bemærker, at ikke alle danske patienter screenes for <i>MYD88</i> -mutation, men at det i praksis vil være over 90 %.
Intervention	Zanubrutinib 320 mg dagligt	Medicinrådet antager, at dosis reduceres i samme grad som for komparator.
Komparator	Ibrutinib 420 mg dagligt	Medicinrådet antager, at dosis reduceres for ca. 25 % med glidende overgang til seponering. Idet ibrutinib kommer i tabletter af 140 mg, vil dosisreduktion i praksis være 1 tablet ad gangen, dvs. fra 420 mg til 280 mg og yderligere til 140 mg.
Effektmål	Respons (CR/VGPR) MRR DOR PFS Resolution af behandlingsudløsende symptomer Anti-lymfom effekt Sikkerhed OS Livskvalitet	Medicinrådet inkluderer PFS, OS, responsrate (CR/VGPR), livskvalitet og sikkerhed som relevante effektmål.

2.4 Population

Tabel 6. Baselinekarakteristika for studiepopulationen i ASPEN

Baseline karakteristik for patienter i studier inkluderet i den comparative analyse af effect og sikkerhed		
BCG-3111-302 (ASPEN) [7]		
Intervention	Ibrutinib (n=99)	Zanubrutinib (n=102)
Alder, median (min., maks.), y	70 (38, 90)	70 (45, 87)
Alder > 75 år, n (%)	22 (22)	34 (33)
Mænd, no. (%)	65 (66)	69 (68)
ECOG-PS, n (%)		
0/1	92 (93)	96 (94)
2	7 (7)	6 (6)
Prognostisk kategori ved studiestart		
<i>Low</i>	13 (13)	17 (17)
<i>Intermediate</i>	42 (42)	38 (37)
<i>High</i>	44 (44)	47 (46)
Median (min., maks.) tid fra diagnose, år	4,9 (0,1, 25)	4,4 (0,1, 23)
Tidligere antal behandlinger, median (min., maks.), n		
0, n (%)	1 (0, 6)	1 (0, 8)
1-3, n (%)	18 (18)	19 (19)
> 3, n (%)	74 (75)	76 (75)
	7 (7)	7 (7)
Tidligere stamcelletransplantation, n (%)	1 (1,0)	3 (2,9)

Baselinekarakteristika er velbalanceret mellem armene i ASPEN-studiet.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring og et svensk registerstudie [6], at studiepopulationen svarer til den danske population af patienter med Waldenstrøms makroglobulinæmi, se afsnit 1.1.

Medicinerådet bemærker dog, at der er i ASPEN-studiet er ekskluderet patienter, der har oplevet grad 2 eller større toksicitet forbundet med anticancerbehandling. Derudover

ekskluderes patienter, der har oplevet *klinisk signifikante* hjertekarsygdomme inden for de sidste 6 måneder (arytmier, hjertesvigt og EKG-abnormaliteter). Patienter med aktive systemiske infektioner eller infektioner, der har krævet parenteral antibiotika, er også ekskluderet [7].

Da der er tale om en patientpopulation med en betydelig komorbiditet, kan denne eksklusion af patienter i studiet betyde, at komorbiditeten reduceres i studiepopulation, hvorved effekt og sikkerhed overvurderes i forhold til en dansk patientpopulation.

2.5 Intervention

Zanubrutinib

Zanubrutinib har samme indikation som komparator, der anvendes som førstelinjebehandling i dansk klinisk praksis til patienter, der ikke egner sig til kemo-immunterapi, og som andenlinjebehandling til patienter, der progredierer på førstelinjebehandling.

Dosering

Zanubrutinib gives peroralt i hårde kapsler indeholdende 80 mg zanubrutinib. Den anbefalede daglige dosis af zanubrutinib er 320 mg. Daglig dosis kan tages enten 1 gang dagligt eller opdelt i 2 doser på 160 mg 2 gange dagligt. Zanubrutinib gives indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Behandling med zanubrutinib kræver monitorering af hjertefunktion samt en række blodprøver m.m.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at dosis vil reduceres i ca. 25 % af patienterne, der behandles med zanubrutinib, og at monitoreringen vil være den samme som for patienter i behandling med ibrutinib.

2.6 Komparator

Ibrutinib anvendes som førstelinjebehandling i dansk klinisk praksis til patienter, der ikke egner sig til kemo-immunterapi, og som andenlinjebehandling til patienter, der progredierer på førstelinjebehandling med kemo-immunterapi.

Ibrutinib gives peroralt i tabletter af 420 mg 1 gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Behandling med ibrutinib kræver monitorering af lever-, hjerte- og nyrefunktion samt blodprøver m.m.

Medicinrådet bemærker, at ibrutinib ikke tidligere er vurderet og anbefalet af Medicinrådet.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet antager, at dosis reduceres for ca. 25 % af patienterne med glidende overgang til seponering.

2.7 Sammenligning af effekt

2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgningen er baseret på et enkelt studie med en direkte sammenligning af zanubrutinib over for ibrutinib.

2.7.2 Samlet overlevelse (OS)

Ansøger har indsendt data for OS med en median opfølgningstid på hhv. [redacted] og [redacted] måneder for ibrutinib og zanubrutinib. Tiden til median overlevelse er ikke nået, og hændelsesraten er ca. 10 % i begge arme. Efter 30 måneder er [redacted] af patienterne i zanubrutinib-armen i live, mens [redacted] af patienterne i ibrutinib-armen er i live.



Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at hændelsesraten er for lav, og opfølgningstiden er for kort til at kunne skelne mellem effekten af ibrutinib og zanubrutinib på OS.

Medicinerådet bemærker, at det ud fra tilgængeligt data ligner, at effekten zanubrutinib og ibrutinib er ligeværdig, hvad angår effektmålet OS.

2.7.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er et sammensat effektmål, der består af overlevelse og progression. Typisk anvendes PFS som et surrogatmål for overlevelse eller helbredsrelateret livskvalitet. PFS på hhv. zanubrutinib og ibrutinib havde en median opfølgningstid på 18,0 og 18,5 måneder. Tiden til median PFS er ikke nået. Efter 18 måneder er andelen af hændelsesfri (progression/overlevelse) 85 % (95 % CI: 75; 91) for zanubrutinib og 84 % (95 % CI: 75; 90) [7].

Ansøger har indsendt data på PFS, bedømt af investigator, (*data on file*) fra en senere dataskæring med en median opfølgningstid på [REDACTED] måneder (se Figur 2). Tiden til median overlevelse er ikke nået. Efter 24 måneder er andelen af hændelsesfri patienter (progression/overlevelse) [REDACTED] for zanubrutinib og [REDACTED] [REDACTED] for ibrutinib.



Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at hændelsesraten er for lav, og opfølgningstiden er for kort til at kunne skelne mellem effekten af ibrutinib og zanubrutinib på PFS.

Medicinerådet bemærker, at det ud fra det tilgængelige data ligner, at effekten zanubrutinib og ibrutinib er ligeværdig, hvad angår effektmålet PFS.

2.7.4 Responsrate (CR/VGPR)

Responsrate er et surrogatmål for OS og her sammensat af komplet respons (CR) og 'meget godt partielt respons' (VGPR). Respons defineres på baggrund af serum IgM-niveauer, infiltration af knoglemarv, lymfeknudesvulster (lymfadenopati) og miltforstørrelse (splenomegali) og tegn på yderligere symptomer/sygdom.

Ved data cut-off 2019 var der 29 ud 102 (28 %) patienter i zanubrutinib-armen, der havde opnået et komplet eller meget godt partielt respons. Tilsvarende var der 19 ud 99 (19 %) patienter i ibrutinib-armen, der havde opnået et komplet eller meget godt partielt respons. Der er ingen statistisk signifikant forskel.

Medicinerådets vurdering

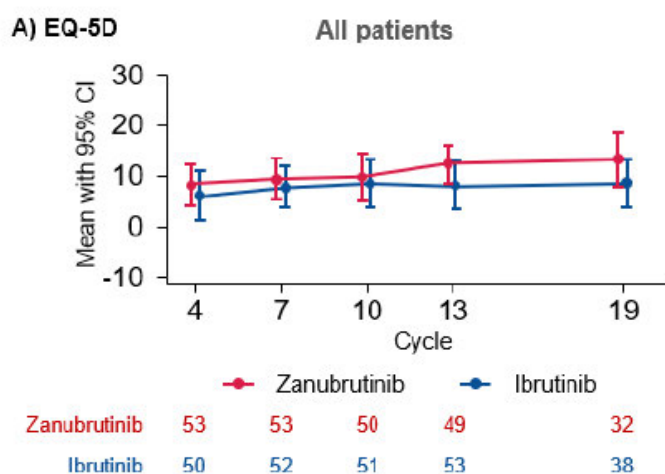
Medicinerådet bemærker, at der ikke er fundet nogen valideret korrelation mellem responsrate og samlet overlevelse i patienter behandlet med BTK-hæmmere. Ansøger har også vedlagt data for et senere data cut-off, men Medicinerådet foretrækker at benytte resultater evalueret af en uafhængig blændet reviewgruppe, når det gælder effektmålet responsrate.

Medicinerådet vurderer, at der ikke kan detekteres nogen forskelle på baggrund af datagrundlaget fra ASPEN.

2.7.5 Helbredsrelateret livskvalitet

Effektmålet livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som ud over at give indblik i patienternes sygdomsbyrde kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Ansøger har opgjort helbredsrelateret livskvalitet på EQ-VAS, som er et patientrapporteret effektmål og består af en lineær skala fra 0 til 100, hvor 0 er værst tænkelige helbredstilstand, og 100 er bedst tænkelige helbredstilstand.

EQ-VAS-målinger er inkluderet som et eksplorativt effektmål. Målinger blev opsamlet ved baseline og ved hver 3. behandlingscyklus (hver 12. uge) indtil 12. cyklus, hvorefter EQ-VAS-data blev opsamlet ved hver 6. cyklus (hver 24. uge). Ansøger rapporterer ingen forskelle mellem zanubrutinib-armen og ibrutinib-armen i studiet.



Figur 3. EQ-5D-data. Y-aksen viser gennemsnitlig ændring fra baseline for 53 patienter i zanubrutinib-armen (baseline) vs. 50 patienter i ibrutinib-armen (baseline).

Medicinerådets vurdering

Idet helbredsrelateret livskvalitet er inkluderet som et eksplorativt effektmål, betyder det, at ASPEN ikke er designet til en formel sammenligning af helbredsrelateret livskvalitet. Det fremgår af Figur 3, at det kun er ca. halvdelen af studiepopulationen, der har fået målt livskvalitet. Medicinerådet vurderer derfor, at der er usikkerhed om effektmålet helbredsrelateret livskvalitet, og at eventuelle mindre forskelle ikke nødvendigvis ville kunne detekteres med ASPEN's studiedesign. Medicinerådet bemærker, at det ud fra data præsenteret i Figur 3 ser ud til, at effekten af zanubrutinib og ibrutinib er nogenlunde ligeværdig, hvad angår effektmålet helbredsrelateret livskvalitet.

2.8 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhed som effektmål belyser, hvor godt patienterne tolererer interventionen sammenlignet med komparator.

Sikkerhedsdata for zanubrutinib stammer fra registreringsstudiet ASPEN [7], hvor zanubrutinib er direkte sammenlignet med ibrutinib og suppleret med information fra et fase I-II-studie, som inkluderer 78 patienter med Waldenstrøms makroglobulinæmi.

Den mediane varighed af behandling med ibrutinib og zanubrutinib var på hhv. 18,6 og 18,7 måneder. I denne periode havde hhv. 84 % og 89 % af patienterne minimum 12 måneders behandlingsvarighed.

Tabel 7. Sikkerhed

	Ibrutinib Cohort 1 (n=98) n (%)	Zanubrutinib Cohort 1 (n=101) n (%)
Patients med ≥ 1 AE	97 (99,0)	98 (97,0)
Grad ≥ 3	62 (63,3)	59 (58,4)
Alvorlig	40 (40,8)	40 (39,6)
AE medførende død	4 (4,1) ^a	1 (1,0) ^b
AE medførende behandlingsstop	9 (9,2) ^c	4 (4,0) ^d
AE medførende dosisreduktion	23 (23,5)	14 (13,9)
AE medførende dosisafbrydelse	55 (56,1)	47 (46,5)
Patienter med ≥ 1 TRAE	84 (85,7)	80 (79,2)
Patienter med ≥ 1 AESI	81 (82,7)	86 (85,1)

^a cardiac failure acute; sepsis (n=2); unexplained death.

^b cardiac arrest after plasmapheresis.

^c grade 5 sepsis (n=2); grade 5 unexplained death; grade 3 acute myocardial infarction; grade 3 hepatitis; grade 3 pneumonia; grade 2 drug-induced liver injury; grade 2 pneumonitis, grade 1 pneumonitis.

^d grade 5 cardiac arrest after plasmapheresis; grade 4 neutropenia; grade 4 subdural hemorrhage; grade 2 plasma cell myeloma.

Punktestimater fra ASPEN indikerer, at ibrutinib og zanubrutinib har sammenlignelige forekomster af patienter, der oplever alvorlige eller grad ≥ 3 uønskede hændelser. Det samme gælder for andelen af patienter, der oplever én eller flere behandlingsrelaterede uønskede hændelser samt uønskede hændelser af særlig interesse (her uønskede hændelser tidligere associeret med Brutons tyrosinkinasehæmmere).

Tabel 8. Studiesikkerhed

Hændelse, n (%)	Zanubrutinib (n=101)		Ibrutinib (n=98)	
	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3
Non-hæmatologiske AEs				
Diarré*	21 (21)	3 (3)	31 (32)	1 (1)
Infektion i de øvre luftveje	24 (24)	0	28 (29)	1 (1)
kontusion*	13 (13)	0	23 (24)	0
Muskelspasme*	10 (10)	0	23 (24)	1 (1)
Epistaxis	13 (13)	0	19 (19)	0
Perifert ødem*	9 (9)	0	19 (19)	0
Hoste	13 (13)	0	17 (17)	0
Udslæt	13 (13)	0	16 (16)	0
Forhøjet blodtryk	11 (11)	6 (6)	16 (16)	11 (11)
Artralgi	13 (13)	3 (3)	16 (16)	0
Træthed	19 (19)	1 (1)	15 (15)	1 (1)
Atrieflimren/fladder*	2 (2)	0	15 (15)	4 (4)
Kvalme	15 (15)	0	13 (13)	1 (1)
Opkastning	9 (9)	0	13 (13)	1 (1)
Pyreksi	13 (13)	2 (2)	12 (12)	2 (2)
Lungebetændelse*	2 (2)	1 (1)	12 (12)	7 (7)
Hovedpine	15 (15)	1 (1)	11 (11)	1 (1)
Urinvejsinfektion	10 (10)	0	10 (10)	2 (2)
Hæmaturi	7 (7)	0	10 (10)	2 (2)
Svimmelhed	13 (13)	0	9 (9)	0
Forstoppelse	16 (16)	0	7 (7)	0
Nasopharyngitis	11 (11)	0	7 (7)	0
Smerter i ekstremiteter	11 (11)	1 (1)	7 (7)	0
Rygsmerte	14 (14)	4 (4)	6 (6)	0
Dyspnø	14 (14)	0	6 (6)	0
Hæmatologiske AEs				
Neutropeni*	29 (29)	19 (20) [†]	13 (13)	8 (8) [†]
Febril neutropeni	4 (4)	4 (4)	0	0
Trombocytopeni	10 (10)	6 (6)	10 (10)	3 (3)
Anæmi	12 (12)	5 (5)	10 (10)	5 (5)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger af særlig betydning for patienterne

Atrieflimren

Incidensen af atrieflimren var højere i ibrutinib-armen (15 %) end i zanubrutinib-armen (2 %) i ASPEN. I ibrutinib-armen fik 3 ud af 8 patienter, der tidligere havde haft atrieflimren, tilbagefald under behandlingen sammenlignet med 0 ud af 10 patienter i zanubrutinib-armen.

Infektioner

På tværs af alle patientgrupper var infektioner de hyppigst rapporterede bivirkninger af særlig interesse.

I ASPEN var incidensen af infektioner sammenlignelig mellem behandlingsarmene: 67 % vs. 66 % for hhv. ibrutinib og zanubrutinib. De hyppigst rapporterede infektioner var øvre luftvejsinfektion (hhv. 29 % og 24 %) og urinvejsinfektion (hhv. 10 % og 10 %). Der var flere observerede lungebetændelser hos patienter behandlet med ibrutinib (12 %) sammenlignet med patienter behandlet med zanubrutinib (2 %).

Hyppigheden af alvorlige infektioner var ens mellem behandlingsarmene (19 % af patienterne i ibrutinib-armen og 15 % af patienterne i zanubrutinib-armen).

Blødning

Patienter i ibrutinib-armen i ASPEN havde en højere incidens af blødninger (60 % vs. 49 %), hvoraf 8 patienter i ibrutinib-armen havde en grad ≥ 3 blødning til sammenligning med 6 patienter i zanubrutinib-armen. Heraf udviklede 10 og 6 patienter i hhv. ibrutinib- og zanubrutinib-armen efterfølgende trombocytopeni.

Hypertension

I ASPEN var incidensen af hypertension højere blandt patienter behandlet med ibrutinib (17 %) sammenlignet med patienter behandlet med zanubrutinib (11 %).

Sekundære primære maligniteter

I ASPEN var incidensen af sekundære primære maligniteter (inkl. forskellige hudkræftformer, ekskl. malign melanom) 11 % (9 %) og 12 % (8 %) for hhv. ibrutinib og zanubrutinib.

Neutropeni

I ASPEN oplevede flere patienter i zanubrutinib-armen ét eller flere tilfælde af neutropeni: 30 % vs. 13 % i ibrutinib-armen. \geq grad 3 uønskede hændelser blev rapporteret hos 20 % af patienterne behandlet med zanubrutinib og hos 8 % af patienterne behandlet med ibrutinib, og alvorlige uønskede hændelser for neutropeni blev kun set i zanubrutinib-armen (5,9 %).

Medicinrådets vurdering

Punktestimaterne for atrieflimren, blødning og pneumoni er større i forbindelse med behandling med ibrutinib, hvorimod der er en større forekomst af neutropeni hos patienter behandlet med zanubrutinib.

Time-to-event-analyser i ASPEN [7] viser, at den relative risiko er statistisk signifikant lavere for atrieflimren, pneumonier og blødninger (men ikke for store blødninger) ved behandling med zanubrutinib. Derimod er den relative risiko for neutropeni større ved zanubrutinib, hvor febril neutropeni er behandlingskrævende.

Medicinrådet vurderer overordnet, at sikkerheden ved zanubrutinib er sammenlignelig med ibrutinib. Ansøgers indsendte datagrundlag vedr. bivirkninger er baseret på punktestimater, hvilket betyder, at en formel konklusion er vanskelig.

Medicinrådet bemærker, at en hyppig årsag til dosisreduktion eller seponering er kardiovaskulær toksicitet, og derfor kan en mindre hyppighed af atrieflimren betyde, at flere patienter kan fortsætte deres behandling. Her skal dog tages forbehold for, at studiepopulationen i ASPEN kan være blevet selekteret i forhold til kardiovaskulær toksicitet, jf. afsnit 2.4.

2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er forhold ved datagrundlaget for det kliniske spørgsmål, der introducerer usikkerhed for en vurdering af effekten og sikkerheden ved behandling med zanubrutinib. Datagrundlaget består af et enkelt studie (ASPEN), hvilket altid gør resultatet usikkert i forhold til effekter undersøgt i flere studier.

På grund af forskellig tabletform for zanubrutinib og ibrutinib var ASPEN ublindt, hvilket kan introducere performance bias, især i forhold til effektmål som progressionsfri overlevelse, responsrate og helbredsrelateret livskvalitet. Medicinrådet bemærker, at der muligvis er bortselekeret patienter med kardiovaskulær komorbiditet i studiepopulationen i ASPEN i en grad, så flere patienter – og patienter med mildere kardiovaskulær komorbiditet – er blevet udelukket fra studiet. Det kan have betydning for især rapporteret kardiovaskulær toksicitet og for behandlingsvarighed, idet flere kan fortsætte behandlingen.

I ASPEN var både OS og helbredsrelateret livskvalitet inkluderet som eksplorative effektmål, hvilket betyder, at ASPEN ikke er designet eller nødvendigvis dimensioneret til at adressere disse effektmål.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse, hvor ansøger på baggrund af det tilgængelige datagrundlag ikke kan estimere en forskel i effekt på hverken PFS eller OS i sammenligningen med ibrutinib. Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om ingen effektforskel mellem zanubrutinib og ibrutinib og accepterer således ansøgers indsendte model. Ansøger antager, at der er forskelle i bivirkninger, hvilket Medicinrådet kun er delvist enig i, se afsnit 2.8.

Denne sundhedsøkonomiske analyse kan ikke sige noget om, hvorvidt omkostninger ved ibrugtagning af zanubrutinib generelt er rimelige i forhold til dansk klinisk praksis, idet komparatoren ibrutinib ikke tidligere er vurderet og anbefalet af Medicinrådet, og da datagrundlaget er en direkte sammenligning mellem zanubrutinib og ibrutinib. Sammenligningen her kan kun sige noget om, hvorvidt omkostningerne ved ibrugtagning er højere eller lavere end ibrutinib.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorizont på 4 år, da ansøger argumenterer for, at denne tidshorizont vil opfange alle væsentlige effektmæssige og økonomiske forskelle mellem zanubrutinib og ibrutinib. Ansøger anvender en tidshorizont på 4 år, fordi ansøger baserer tidshorizonten på behandlingsvarigheden for ibrutinib og zanubrutinib.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valgte tidshorizont.

3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandling med zanubrutinib.

Modellen er baseret på ansøgers estimat på en behandlingsvarighed for ibrutinib på 4 år, som ansøger antager er den samme for zanubrutinib.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling, da ansøger antager, at disse vil være ens, uanset hvilken behandling patienterne modtager.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. ekskludering af efterfølgende behandling.

Medicinrådet accepterer ansøgers estimat for behandlingsvarigheden. Selvom ansøgers estimat for behandlingsvarigheden ikke er baseret på data fra ASPEN-studiet, men i stedet på input fra en klinisk ekspert, vurderer Medicinrådet, at behandlingsvarigheden er acceptabel. Litteraturen underbygger ansøgers estimat, hvor Castillo et al. [8] i et fase II-studie gav behandlingsnaive patienter ibrutinib i 4 år, mens median behandlingsvarighed var 47 måneder i ibrutinibs SmPC [9].

3.3 Omkostninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer omkostninger til førstelinjebehandling, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger til behandling med zanubrutinib og ibrutinib. Ansøger antager, at begge lægemidler vil administreres oralt. Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på 98 % for begge lægemidler baseret på data fra ASPEN-studiet.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at dosisreduktion er sandsynligt for både zanubrutinib og ibrutinib, men finder ansøgers RDI fra ASPEN-studiet underestimeret. Medicinrådet vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis vil dosisjusteres hen over den 4-årige behandlingsvarighed, men omfanget heraf er uklart. Derfor præsenterer Medicinrådet tre følsomhedsanalyser, hvor RDI reduceres fra 100 % til hhv. 90 %, 80 % og 70 % for begge lægemidler. De anvendte lægemiddelpriser ses i Tabel 9.

Tabel 9. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Zanubrutinib	80 mg	120 stk.	■	BeiGene
Ibrutinib	420 mg	28 stk.	■	Amgros

3.3.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer hospitalsomkostninger, der dækker over omkostninger til opstart af behandling, monitorering og blodprøver.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer forskellige omkostninger til rutinemæssig monitorering af forskellig karakter, der forekommer hver tredje måned. Disse monitoreringsbesøg inkluderer både besøg hos onkolog til kontrol i form af blodprøver og besøg ved sygeplejerske til udlevering af medicin. Patienterne vil også modtage halvårlige EKG-scanninger. Ydermere antager ansøger, at patienterne vil modtage en opstartskonsultation med en onkolog og foretage 2 telefonsamtaler med onkologen hen over den første måned.

Screening

Ansøger inkluderer omkostninger til screening og antager, at 2 % af populationen skal screenes for udvikling af amyloidose, mens 5 % af populationen skal screenes for udvikling af polyneuropati.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet ekskluderer hospitalsomkostninger i Medicinrådets hovedanalyse, fordi formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger pr. patient, og da hospitalsomkostninger antages at være ens ved behandling med zanubrutinib og ibrutinib, ekskluderes de.

3.3.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til behandling af grad ≥ 3 bivirkninger. Data for bivirkningerne ved behandling med zanubrutinib og ibrutinib er fra ASPEN-studiet. Til estimering af omkostninger relateret til behandlingen af bivirkningerne anvender ansøger DRG 2021. Ansøger antager en fordeling mellem behovet for indlæggelse eller ambulant behandling for hver bivirkning. Ansøger antager, at grad ≥ 3 hypertension ikke kræver behandling.

Ansøger inkluderer omkostninger for den andel patienter, der vil være indlagt længere end DRG-taksten trimpunkt (det maksimale antal liggedage, der dækkes af DRG-taksten). For patienter, der er indlagt ud over trimpunktet, tillægger ansøger en langliggertakst svarende til 2.155 kr. pr. ekstra dag.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet opdaterer ansøgers valgte DRG-takster fra 2021 til 2022. Medicinrådet vurderer, at ansøgers fordeling mellem indlæggelse og ambulant behandling ikke repræsenterer dansk klinisk praksis, hvorfor det justeres. Medicinrådet vurderer, at grad ≥ 3 hypertension vil kræve behandling, hvor 95 % af patienterne vil blive behandlet ambulant, mens 5 % vil blive indlagt. For ambulant behandling anvendes DRG-taksten 05MA98, svarende til 1.318 kr. For indlæggelse anvendes DRG-taksten 05MA11, svarende til 16.630 kr.

Medicinrådet accepterer ansøgers estimat for antal indlagte dage pr. bivirkning, men ændrer indlagte dage pr. øvre luftvejsinfektion til 3 dage, indlagte dage pr. lungebetændelse til 7 dage, indlagte dage pr. neutropeni til 3 dage og indlagte dage pr. febril neutropeni til 7 dage. Medicinrådet accepterer ansøgers anvendelse af langliggertakst. Medicinrådet vurderer, at patienter, der bliver indlagt med hypertension, vil være indlagt i 3 dage.

Se Tabel 10 for bivirkningsfrekvenser for ASPEN-studiet, Medicinrådets fordeling mellem indlæggelse og ambulant behandling, anvendt DRG-takst samt det estimerede antal dage indlagt i gennemsnit forbundet med bivirkningen.

Tabel 10. Medicinrådets anvendte bivirkningsfrekvenser, behandlingsfordeling, enhedsomkostninger og estimat for indlagte dage

	Zanubrutinib	Ibrutinib	Behandling	Frekvens	DRG 2022	Dage indlagt
Diarré	1,9 %	0,6 %	Ambulant	70 %	06MA98	3
			Indlæggelse	30 %	06MA11	
Øvre luftvejsinfektion	0,0 %	0,6 %	Ambulant	80 %	03MA98	3
			Indlæggelse	20 %	03MA05	
Hypertension	3,9 %	7,5 %	Ambulant	95 %	05MA98	3
			Indlæggelse	5 %	05MA11	
Kvalme	0,0 %	0,6 %	Ambulant	90 %	06MA98	2
			Indlæggelse	10 %	06MA11	
Opkast	0,0 %	0,6 %	Ambulant	5 %	06MA98	3
			Indlæggelse	95 %	06MA11	
Pyreksi	1,2 %	1,2 %	Ambulant	10 %	21MA98	3
			Indlæggelse	90 %	21MA03	

	Zanubrutinib	Ibrutinib	Behandling	Frekvens	DRG 2022	Dage indlagt
Lungebetændelse	0,6 %	4,3 %	Ambulant	0 %	04MA98	7
			Indlæggelse	100 %	04MA14	
Hovedpine	0,6 %	0,6 %	Ambulant	90 %	01MA98	2
			Indlæggelse	10 %	01MA10	
Urinvejsinfektion	0,0 %	1,2 %	Ambulant	70 %	11MA98	3
			Indlæggelse	30 %	11MA07	
Blod i urinen (hæmaturi)	0,0 %	1,2 %	Ambulant	10 %	11MA98	3
			Indlæggelse	90 %	11MA10	
Smerte i ekstremiteter	0,6 %	0,0 %	Ambulant	80 %	08MA98	2
			Indlæggelse	20 %	08MA15	
Rygsmarter	2,5 %	0,0 %	Ambulant	70 %	08MA98	2
			Indlæggelse	30 %	08MA14	
Atrieflimmer	0,0 %	3,5 %	Ambulant	0 %	05MA98	2
			Indlæggelse	100 %	05MA07	
Neutropeni	11,2 %	4,0 %	Ambulant	90 %	16MA98	3
			Indlæggelse	10 %	16MA03	
Febril neutropeni	2,5 %	0,0 %	Ambulant	0 %	16MA98	7
			Indlæggelse	100 %	16MA03	
Trombocytopeni	3,7%	1,9 %	Ambulant	80 %	16MA98	2
			Indlæggelse	20 %	16MA03	
Anæmi	3,1 %	3,1 %	Ambulant	80 %	16MA98	2
			Indlæggelse	20 %	16MA10	

3.3.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer de omkostninger, patienterne har i forbindelse med monitorering, screening og bivirkningsbehandling. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 96 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet opdaterer ansøgers omkostningsestimater forbundet med transportomkostninger til 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinrådet vurderer, at patientomkostninger relateret til monitorering og screening antages at være ens for alle patienter uanset behandling,

hvorfor det ekskluderes i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser forbundet med patientomkostninger i forbindelse med bivirkningsbehandling.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 11. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse (afsnit)
Analyse	Omkostningsminimerings-analyse	Omkostningsminimerings-analyse	3
Omkostninger	Lægemeddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patientomkostninger	Lægemeddelomkostninger Bivirkningsomkostninger Patientomkostninger	263.3.2

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets Hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse viser, at brugen af zanubrutinib i stedet for ibrutinib resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient, se Tabel 12. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. -41.719 DKK.

Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med ibrutinib, diskonterede tal

	Zanubrutinib	Ibrutinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger			
Bivirkningsomkostninger	37.689	37.881	-192
Patientomkostninger	1.546	2.346	-801
Totale omkostninger			

3.5.2 Følsomhedsanalyser

Medicinrådet har lavet egne følsomhedsanalyser, der omhandler dosisjusteringen for behandling af zanubrutinib og ibrutinib.

3.5.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante, bliver præsenteret. Efter de ændringer, Medicinrådet har lavet i egen hovedanalyse, vurderes det relevant at udføre en følsomhedsanalyse, der undersøger omkostningerne forbundet med forskellige dosisintensiteter. Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger [DKK]	+/- forskel fra hovedanalyse [DKK]
Resultat af hovedanalyse			■	
Dosisintensitet reduceres	Alle patienter vil modtage en reduceret dosis på 90 % hen over hele behandlingsperioden.		■	■
Dosisintensitet reduceres	Alle patienter vil modtage en reduceret dosis på 80 % hen over hele behandlingsperioden.		■	■
Dosisintensitet reduceres	Alle patienter vil modtage en reduceret dosis på 70 % hen over hele behandlingsperioden.		■	■

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 104 patienter om året ved anbefaling vil være kandidater til behandling med zanubrutinib. Ansøgers analyse inkluderer zanubrutinib og ibrutinib. Ansøger antager, at zanubrutinib vil tage markedsandelen fra ibrutinib ved en anbefaling. Ansøger estimerer, at zanubrutinib vil have et markedsoptag på 4 % i år 1 stigende til 19 % i år 5, hvis behandlingen anbefales, se Tabel 14.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet accepterer ansøgers estimat af kandiderende patienter til behandling med zanubrutinib på ca. 104 patienter årligt og finder ansøgers estimat for markedsoptag sandsynligt.

Tabel 14. Medicinerådets estimat af nye patienter

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Zanubrutinib	4	8	12	16	20
Ibrutinib	100	96	92	88	84
Anbefales ikke					
Zanubrutinib	0	0	0	0	0
Ibrutinib	104	104	104	104	104

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af zanubrutinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 15.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -0,6 mio. DKK.

Tabel 15. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Diskussion

På baggrund af det foreliggende datagrundlag fra ASPEN vurderer Medicinrådet ikke, at der er grundlag for at skelne mellem zanubrutinib og ibrutinib, hvad angår effektmålene OS, PFS og responsrate (CR/VGPR). Overordnet er risikoprofilen for zanubrutinib og ibrutinib sammenlignelig, hvad angår frekvens og sværhedsgrad. Ved behandling med zanubrutinib er der dog en lavere hyppighed af atrieflimren, blødning og pneumoni, hvorimod hyppigheden af neutropeni er større end ved behandling med ibrutinib. Det kan have betydning for, hvilke patienter man kan tilbyde behandlingen, og evt. hvor mange patienter der kan bibeholde behandlingen. Især en lavere hyppighed af atrieflimren kan betyde, at flere patienter kan bibeholde behandlingen med zanubrutinib.

Den sundhedsøkonomiske analyse udgøres af en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med zanubrutinib sammenlignet med ibrutinib. Medicinrådets hovedanalyse viser, at brugen af zanubrutinib i stedet for ibrutinib resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. ■ DKK pr. patient. De inkrementelle omkostninger drives i høj grad af lægemiddelomkostningerne. Medicinrådet vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis vil dosisjusteres hen over den 4-årige behandlingsvarighed, men fordi omfanget er uklart, vælger Medicinrådet at præsentere tre følsomhedsanalyser, hvor RDI reduceres fra 100 % til hhv. 90 %, 80 % og 70 %, hvilket resulterer i inkrementelle omkostninger på hhv. ■ og ■ DKK.

I og med, at ibrutinib ikke tidligere er vurderet og anbefalet af Medicinrådet, og at datagrundlaget er en direkte sammenligning mellem zanubrutinib og ibrutinib, kan den sundhedsøkonomiske analyse ikke sige noget om, hvorvidt omkostninger ved ibrugtagning af zanubrutinib generelt er rimelige i forhold til dansk klinisk praksis. Sammenligningen her kan kun sige noget om, hvorvidt omkostningerne er højere eller lavere end ibrutinib.

Referencer

1. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Survival outcomes of secondary cancers in patients with Waldenström macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. *American Journal of Hematology*. 2015;90(8):696–701.
2. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *British Journal of Haematology*. 2015;169(1):81–9.
3. Babwah A, Gustine J, Meid K, Dubeau T, Xu L, Yang G, et al. Long survival in patients with Waldenström macroglobulinaemia diagnosed at a young age. *British Journal of Haematology*. 2019;185(4):799–802.
4. Kastiris E, Kyrtsolis M-C, Morel P, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica*. 2015;100(11):e446–9.
5. Buske C, Leblond V. How to manage Waldenström’s macroglobulinemia. *Leukemia*. 2013;27(4):762–72.
6. Brandefors L, Melin B, Lindh J, Lundqvist K, Kimby E. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study. *British Journal of Haematology*. 2018;183(4):564–77.
7. Tam CS, Opat S, D’Sa S, Jurczak W, Lee H-P, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038–50.
8. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Leventoff C, White T, Flynn CA, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naive patients with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia* 2021. 2021;1–8.
9. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Libtayo. 2021;1–22.

6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Forskningsansvarlig overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Ida Blok Sillesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Peter Brændstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Torsten Holm Nielsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Lise M. Lindahl* <i>1. reservelæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Jørn Søllingvrå <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i vurderingen af zanubrutinib til behandling af Waldenstrøms makroglobulinæmi.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. april 2022	Godkendt af Medicinrådet.