

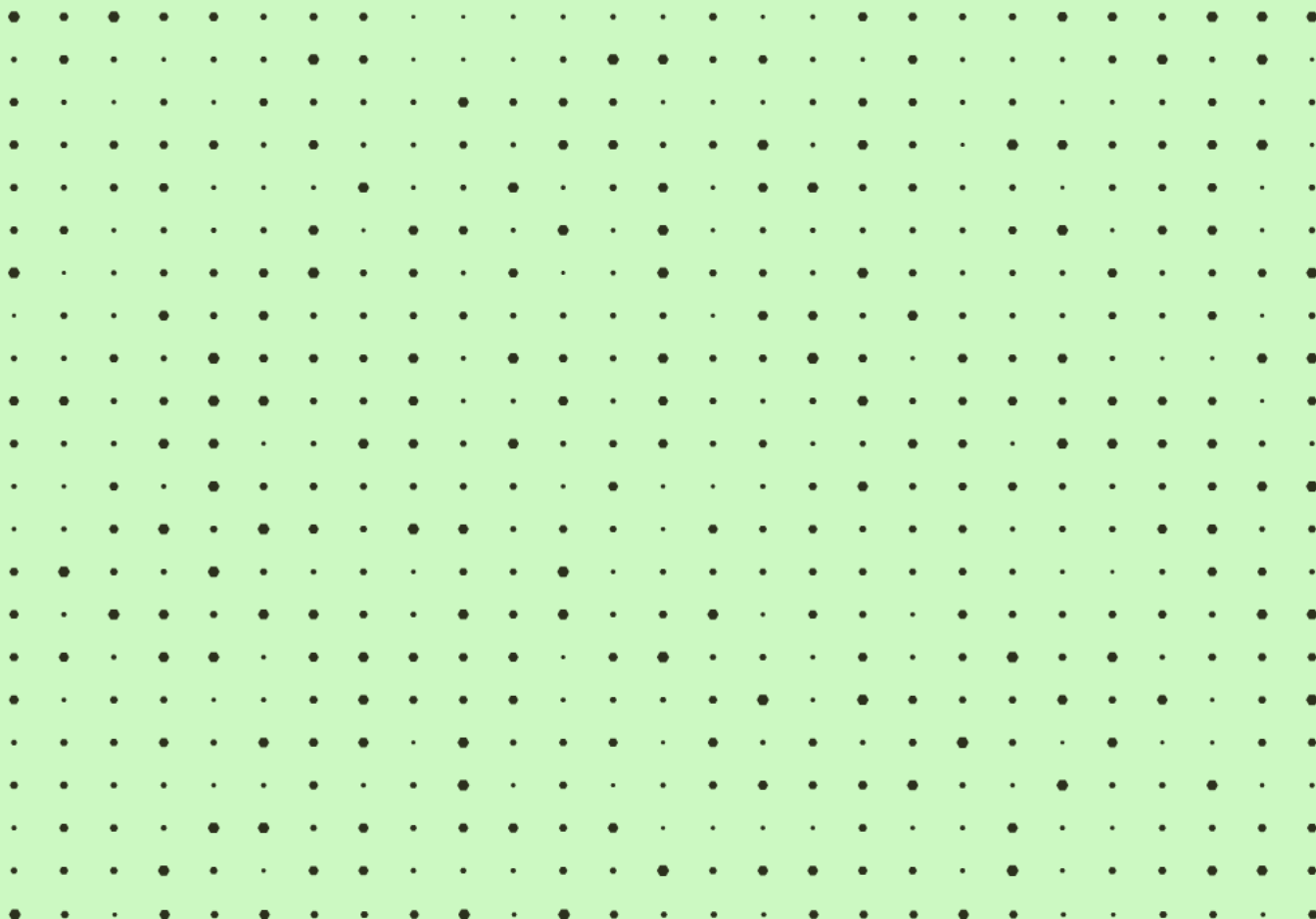
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Blinatumomab (Blincyto)

Monoterapi som del av konsolideringsterapi for behandling av voksne med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)

ID2024_069

02.02.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemiddelets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemiddelets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelfmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemiddelets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemiddelets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Logg	3
Forkortelser	5
Metodevurdering av ID2024_069	6
Metode.....	6
Sykdom.....	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	8
1. Klinisk evidensgrunnlag	12
1.1 Oversikt over relevant studie.....	12
1.2 Resultater	16
1.2.1 Effekt	16
1.2.2 Sikkerhet	19
2. Metodevurderinger fra andre land.....	21
3. Økonomi.....	22
3.1 Legemiddelkostnader	22
3.2 Budsjettkonsekvenser	23
Referanser	25
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....	26
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	27

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	23-01-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-01-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	13-08-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	02-09-2025
Saken tildelt saksutredere	02-09-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	15-10-2025
Rapport ferdigstilt	02-02-2026
Total tid hos DMP ¹	173
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7
Saksbehandlingstid hos DMP ²	166
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	20
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere	20

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Lars Daae Horvei	Helse Nord
Petter Quist-Paulsen	Helse Midt-Norge
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Geir Smedslund	Utredningsleder	Forsker
Elin H. J. Bjørnhaug	Saksveileder	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
A2G	ALL Together protokollen
ALL	Akutt lymfoblastisk leukemi
AUP	Apotekenes utsalgsspris
BSA	Body Surface Area
CD-19	Cluster of differentiation-protein som sitter på overflaten av B-celler
CD-3	Cluster of differentiation-protein som sitter på overflaten av T-celler
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (se EMA)
CR	Komplett respons
CRS	Cytokine Release Syndrome
ECOG-ACRIN	Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network
EMA	European Medicines Agency
HLA	Human leukocyt antigen
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
ITC	Indirect Treatment Comparison
KM	Kaplan-Meier
MRD	Minimal residual disease
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NOPHO	Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology
OS	Totaloverlevelse
Ph-	Philadelphia kromosom negativ
RFS	Tilbakefallsfri overlevelse
SOC	Standard of Care
TCR	T-celle reseptor
TKI	Tyrosinasehemmer

Metodevurdering av ID2024_069

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet blinatumomab (Blincyto). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av blinatumomab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonsutvidelsen. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen Europe B. V. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen i norsk klinisk praksis, forventet plassering av blinatumomab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_069: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Amgen Norge
Preparat	Blincyto
Virkestoff	blinatumomab
ATC-kode	L01F X07
Aktuell indikasjon	BLINCYTO er indisert som monoterapi som del av konsolideringsterapi for behandling av voksne med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL. Blinatumomab ble tilkjent «orphan»-status av EU-kommisjonen (24.07.2009) for behandling av ALL, og aktuell indikasjon faller inn under denne statusen (1).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	BLINCYTO er indisert som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-celleprekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg. Status metodevurdering ID2015_013: Besluttet ikke innført 13.06.2016. BLINCYTO er indisert som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) større enn eller lik 0,1 %. Status metodevurdering ID2019_118: Besluttet innført med vilkår 22.11.2021. BLINCYTO er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Status metodevurdering ID2021_047: Besluttet innført 16.06.2025. BLINCYTO er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsbehandling. Status metodevurdering ID2021_036: Besluttet innført 20.01 2025.

Virkningsmekanisme	Blinatumomab er et bi-spesifikt, T-celleaktivatormolekyl som binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av celler med B-lineært opphav, og til CD3 på overflaten av T-celler. Det aktiverer endogene T-celler ved å binde CD3 i T-cellereseptor (TCR)-komplekset med CD19 på benigne og maligne B-celler. Antitumoraktiviteten ved blinatumomab-immunterapi er ikke avhengig av T-celler med spesifikk TCR, eller peptidantistoff som er presentert av kreftceller, men er polyklont av natur og uavhengig av humane leukocyttantigen (HLA)-molekyler på målceller. Blinatumomab medierer dannelsen av en cytolytisk synapse mellom T-cellen og tumorcellen, og frigjør proteolytiske enzymer som dreper både prolifererende celler og celler i hvilefase. Blinatumomab er forbundet med forbigående oppregulering av celleadhesjonsmolekyler, produksjon av cytolytiske proteiner, frigjøring av inflammatoriske cytokiner og proliferering av T-celler, og resulterer i eliminering av CD19+-celler.														
Dosering	B-celleprekursor ALL i konsolideringsfasen: BLINCYTO administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon gitt ved konstant hastighet ved hjelp av en infusjonspumpe. Én behandlingssyklus er 28 dager (4 uker) med kontinuerlig intravenøs infusjon, etterfulgt av en behandlingsfri periode på 14 dager (2 uker). Pasienter kan få opptil 4 sykluser med konsolideringsbehandling med BLINCYTO (2) . <table><tr><th>Kroppsvekt</th><th colspan="2">Konsolideringssykluser (syklus 1-4)</th></tr><tr><td></td><th>Dag 1–28</th><th>Dag 29–42</th></tr><tr><td>45 kg eller mer (fastdose)</td><td>28 mikrog/dag</td><td>Behandlingsfritt intervall på 14 dager</td></tr><tr><td>Mindre enn 45 kg (dosering basert på kroppsoverflateareal)</td><td>15 mikrog/m²/dag (ikke overskrid 28 mikrog/dag)</td><td>Behandlingsfritt intervall på 14 dager</td></tr></table>			Kroppsvekt	Konsolideringssykluser (syklus 1-4)			Dag 1–28	Dag 29–42	45 kg eller mer (fastdose)	28 mikrog/dag	Behandlingsfritt intervall på 14 dager	Mindre enn 45 kg (dosering basert på kroppsoverflateareal)	15 mikrog/m ² /dag (ikke overskrid 28 mikrog/dag)	Behandlingsfritt intervall på 14 dager
Kroppsvekt	Konsolideringssykluser (syklus 1-4)														
	Dag 1–28	Dag 29–42													
45 kg eller mer (fastdose)	28 mikrog/dag	Behandlingsfritt intervall på 14 dager													
Mindre enn 45 kg (dosering basert på kroppsoverflateareal)	15 mikrog/m ² /dag (ikke overskrid 28 mikrog/dag)	Behandlingsfritt intervall på 14 dager													
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒ Forenklet budsjettanalyse														
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger en forhandlet, rabattert legemiddelpris på blinatumomab. Legemiddelkostnader basert på konfidensiell pris vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.														

Sykdom

Nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).	
Om sykdommen	Akutt lymfatisk leukemi (ALL) er en kreftform i blodet og benmargen som rammer lymfocytene, en type hvite blodceller. Sykdommen utvikler seg raskt og krever rask behandling. ALL forekommer oftest hos barn, men kan også ramme voksne. Symptomer inkluderer blant annet slapphet, feber, blåmerker og infeksjoner. Fem års overlevelse er mellom 30 % og 40 % basert på kreftregistre i USA og Europa, og behandlingen består vanligvis av cellegift, og i noen tilfeller stamcelletransplantasjon.
Pasientgrunnlag i Norge	Amgen vurderer at insidensen i Norge per år er 17, og at 10 pasienter forventes å motta behandlingen hvert år de neste fem årene. Dette samsvarer med hva de rekrutterte medisinske fagekspertene også anslår. Det er egne kriterier for behandling med blinatumomab avhengig av pasientens alder i A2G-protokollen (ALLTogether-protokollen), og foreløpig inngår ikke blinatumomab til disse pasientene. Dersom A2G-pasientene ikke inkluderes anslår fagekspertene et sted mellom 5-10 pasienter årlig. Inkludert A2G antakelig rundt 10 pasienter. Antall pasienter aktuelle for metoden er noe usikkert, men på bakgrunn av ovennevnte forhold, antar DMP at opptil 10 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for denne metodevurderingen.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, som også omhandler ALL, sist oppdatert i mars 2025 (3). Handlingsprogrammet gir noen føringer for valg av ulike typer behandlingsprotokoller avhengig av pasientens alder. For pasienter

	mellom ~16-45 år anbefales protokollen ALLTogether (A2G), som inkluderer induksjon etter felles plan, risikostratifisering, og flere konsolideringsblokker basert på risiko. For eldre voksne (46-65 år) eller de som ikke kan inngå i ALLTogether, benyttes doseredusert NOPHO-protokoll. Pasienter over 65 år behandles etter såkalt Norsk Eldreprotokoll. De medisinske fagekspertene opplyser at alle behandlingsprotokollene som benyttes ved Philadelphia-kromosom negativ ALL i Norge nå baserer seg på samme prinsipp som de tradisjonelle barneprotokollene, med induksjon, konsolidering, intensivering og vedlikehold. Det er stort sett de samme medikamentene (ulike typer cellegift) som benyttes til alle pasienter, men med noe ulik sekvens og med noen dosereduksjoner til de eldre. Til forskjell fra praksis i andre land har Norge tatt i bruk prinsippene fra barneprotokollene, inkludert behandling med pegylert asparaginase, også hos de eldste pasientene. Dette har resultert i betydelig bedre overlevelse også for de eldste pasientene (4). Behandling med blinatumomab er også omtalt i handlingsprogrammet, men for voksne pasienter er denne behandlingen per i dag kun besluttet innført ved MRD-positiv ($\geq 0,1\%$) ALL (vilkår gjelder) (ID2019_118).
Plassering av blinatumomab i behandlingsalgoritmen	Ifølge de medisinske fagekspertene, vil blinatumomab bli gitt som tillegg til vanlig kjemoterapi, som konsolidering etter induksjonsbehandling. Det er foreløpig noe usikkerhet rundt hvordan behandlingsprotokollene i framtiden vil utformes, men det er sannsynlig at blinatumomab vil kunne erstatte noe av den cytotoksiske kjemoterapien som gis i dag, dersom blinatumomab innføres i norsk klinisk praksis. Det er foreløpig uavklart hvor mange sykluser med blinatumomab som er nødvendig. I henhold til de medisinske fagekspertene, er ulike europeiske studiegrupper nå i ferd med å implementere protokoller hvor blinatumomab blir gitt på ulik måte, noen med færre enn 4 sykluser. Fram til man har data som underbygger en behandlingsgevinst av færre enn 4 sykluser, ønsker det kliniske fagmiljøet å ha mulighet for å gi inntil 4 behandlingssykluser (slik som i pivotalstudien E1910). Pasienter som går videre til allogene stamcelletransplantasjon vil antakelig kunne motta færre sykluser (antatt 1-2 sykluser), ifølge de medisinske fagekspertene.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekt og sikkerhet av blinatumomab som monoterapi som del av konsolideringsterapi for behandling av voksne med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), ble undersøkt i den åpne, randomiserte, kontrollerte, fase III-studien ECOG-ACRIN E1910 (5). Pasientene ble i studien randomisert til behandling med blinatumomab i kombinasjon med standard kjemoterapi eller til kun standard kjemoterapi i konsolideringsfasen. Primærutfallet var totaloverlevelse (OS). Sekundærutfallet var tilbakefallsfri overlevelse (RFS).

Følgende effekt- og sikkerhetsdata kan trekkes fram:

Total overlevelse (OS):

- Studien viste en forbedring i OS i gruppen som ble behandlet med blinatumomab i kombinasjon med kjemoterapi sammenliknet med gruppen som kun fikk kjemoterapi.
- Ved median oppfølging ca. 4,5 år, var 5-års overlevelse for **MDR-negative** 82,4 % i blinatumomab + kjemoterapigruppen og 62,5 % i kjemoterapigruppen. Hazard ratio (HR) var 0,44 (95 % KI 0,25-0,76).
- For **MDR-positive** var median oppfølging 4,6 år for blinatumomab + kjemoterapi og 5,0 år for kjemoterapi. 5-års overlevelse var 70,1 % for blinatumomab + kjemoterapi og 37,8 % for kjemoterapi. Hazard ratio var her 0,40 (95 % KI 0,14-1,12).
- For **den kombinerte gruppen** var median oppfølging 4,5 år. 5-års overlevelse var 79,1 % for blinatumomab + kjemoterapi og 58,3 % for kjemoterapi. Hazard ratio var 0,47 (95 % KI 0,30-0,74)

Tilbakefallsfri overlevelse (RFS):

- For **MDR-negative** ved en median oppfølgingstid på 4,5 år for begge grupper, var RFS 77,0 % i gruppen som fikk blinatumomab + kjemoterapi og 60,5 % i kjemoterapigruppen. Hazard ratio var 0,53 (95% KI 0,32-0,88).
- For **MDR-positive** var RFS 71,8 % for blinatumomab + kjemoterapi og 39,4 % for kjemoterapi. Hazard ratio var 0,37 (95 % KI 0,13-1,03).
- For **den kombinerte gruppen** var RFS 75,6 % for blinatumomab + kjemoterapi og 57,2 % for kjemoterapi. Hazard ratio var 0,53 (95 % KI 0,35-0,81).

Det er risiko for «Cytokine Release Syndrome» (CRS) ved behandling med blinatumomab. Det kan være fra milde til livstruende symptomer. Det er også risiko for nevrologiske hendelser/nevrotoksisitet (hodepine, skjelvning, encefalopati, taleforstyrrelser, kramper, forvirring, desorientering, bevissthetsforstyrrelser og balanse- og koordinasjonsvansker) ved behandling med blinatumomab.

De medisinske fagekspertene påpeker at det ennå ikke er publisert overlevelseshdata for norske pasienter i aldersgruppen 46-65 år behandlet etter NOPHO2008-protokollen, men at data fra Kreftregisteret og upubliserte data tilser at de norske pasientene behandlet etter denne protokollen har sammenlignbar overlevelse med kontrollgruppen i studien, muligens noe bedre. Videre opplyser medisinske fageksperter at det ikke er noen grunn til å tro at effekten i norsk populasjon vil avvike vesentlig fra pasientene i E1910-studien. Når det gjelder de aller eldste og skrøpeligste pasientene som ikke er i stand til å tåle kjemoterapi foreligger det imidlertid større usikkerhet, men de medisinske fagekspertene antar at disse pasientene også har mye å hente på ikke-cytotoksisk behandling (som blinatumomab).

Forventet nytte (i form av QALY-gevinst) av den aktuelle behandlingen er ikke beregnet i denne metodevurderingen, og er derfor usikker. Den kanadiske legemiddelmyndigheten har imidlertid i sin metodevurdering beregnet en QALY-gevinst for blinatumomab på 2,58 sammenliknet med standard behandling for den kombinerte populasjonen av voksne og pediatriske pasienter ved tilsvarende indikasjon som i denne metodevurderingen. Den tilsvarende QALY-gevinsten for subpopulasjonen med kun voksne pasienter ble estimert til 5,54 (6). Dette kan gi en viss indikasjon på forventet nytte av behandlingen.

Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av blinatumomab til behandling av aktuell pasientpopulasjon.

Legemiddelkostnader per pasient avhenger av vekt og kroppsoverflate, og DMP presenterer den maksimale legemiddelkostnaden for Blincyto for en voksen «gjennomsnittspasient». Legemiddelkostnad per pasient er beregnet til 959 764 NOK for én enkeltstående behandlingssyklus.

Behandling med Blincyto gis i konsolideringsfasen, som et tillegg til annen etablert konsoliderings-kjemoterapi. I henhold til anbefalingene i preparatomtalen til Blincyto, kan pasienter få opptil 4 sykluser med konsolideringsbehandling med Blincyto. Den totale legemiddelkostnaden per pasient for et fullt behandlingsløp (4 behandlingssykluser) blir da om lag 3 839 100 NOK.

Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkludert mva.) og inkluderer legemiddelsvinn (ingen deling av hetteglass). Fordi det allerede er kostnader forbundet med standard konsolideringskjemoterapi, antas det ikke at innføring av blinatumomab vil medføre ekstra kostnader.

Det er knyttet noe usikkerhet til hva som vil være gjeldende dosering for denne aktuelle indikasjonen i norsk klinisk praksis (dvs. hvor mange behandlingssykluser som den enkelte pasient vil gjennomgå). DMP påpeker at det ved andre tidligere vurderte/bestilte indikasjoner for blinatumomab har kommet innspill om at det i klinisk praksis er aktuelt å gi færre sykluser enn maksimaldosering angitt i preparatomtalen. ID2019_118 (voksne pasienter) er innført med vilkår, bl.a. at kun én syklus skal gis (preparatomtalen angir 1 syklus som induksjonsbehandling etterfulgt av opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling). Også i denne aktuelle metodevurderingen ble det opprinnelig gitt innspill fra fagmiljøet (norsk ALL-gruppe) om at kun én syklus ville være aktuelt å gi i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget, har imidlertid på senere forespørsel gitt innspill om at det er ønskelig at man i norsk klinisk praksis har mulighet til å gi 4 behandlingssykluser.

Dette fordi det er uavklart hvor mange sykluser med blinatumomab som er nødvendig for å oppnå eventuell langtidsoverlevelse/kurasjon og det p.t. mangler data som underbygger gevinst av å gi færre enn 4 behandlingssykluser. Medisinske fageksperter opplyser også at for pasienter som går videre til allogene stamcelletransplantasjon, vil disse antakelig kun motta 1-2 behandlingssykluser med blinatumomab, men at dette dreier seg om svært få pasienter.

Det kan tilføyes at ut fra tilgjengelige/innsendte data i pivotalstudien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen (E1910-studien), ble det i gjennomsnitt administrert 3 behandlingssykluser per pasient i studien.

Legemiddelkostnader for blinatumomab basert på forhandlet, rabattert (konfidensiell) legemiddelpris vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av ALL for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

For tiden er prognosen for pasienter med ALL fortsatt dårlig, med en 5-års total overlevelsesrate anslått til å være 30 % til 40 % (7).

Ifølge de medisinske fageksperter, vil man ved ALL enten dø av sykdommen eller så blir man kurert. Hvis man blir kurert lever man til man dør av noe annet, dvs. at man får omtrent like lange leveutsikter som gjennomsnittsbefolkningen.

Vanlige symptomer på ALL inkluderer tretthet, blåmerker, blødninger, forstørrede lymfeknuter, feber og infeksjoner. Pasienter med ALL kan også oppleve symptomer assosiert med sentralnervesystemet (CNS), inkludert hodepine, svakhet, anfall og oppkast. Alvorlighetsgraden av symptomene fører til at de fleste pasienter med ALL søker øyeblikkelig legehjelp, og sykdommen blir deretter diagnostisert innen få uker etter symptomdebut. Diagnosen fører alltid til umiddelbar sykehusinnleggelse.

Med utgangspunkt i ovennevnte forhold, mener DMP at dette underbygger at Philadelphia-kromosom-negativ B-prekursor ALL er en alvorlig sykdom.

Sykdommen (ALL) er sjelden, og blinatumomab ble tilkjent «orphan» status i 2009.

Budsjettkonsekvenser

DMP har gjort en forenklet beregning av budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen, og presenterer den totale legemiddelkostnaden for behandling med Blincyto (blinatumomab) med utgangspunkt i antall behandlingssykluser som blir administrert.

I henhold til anbefalingene i preparatomtalen til Blincyto, kan pasienter få opptil 4 sykluser med konsolideringsbehandling med Blincyto. Legemiddelkostnaden samlet for 10 pasienter dersom man legger til grunn et fullt behandlingsløp (4 behandlingssykluser), blir på om lag 38,4 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Ut fra tilgjengelige/innsendte data i pivotalstudien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen (E1910-studien), ble det i gjennomsnitt administrert 3 behandlingssykluser per pasient i studien. Dersom dette legges til grunn, vil legemiddelkostnaden samlet for 10 pasienter bli på om lag 28,8 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Dersom man legger til grunn færre behandlingssykluser, vil legemiddelkostnaden samlet for 10 pasienter bli på om lag 19,2 millioner NOK årlig ved bruk av 2 behandlingssykluser, eller på om lag 9,6 millioner NOK årlig ved bruk av én behandlingssyklus, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Legemiddelkostnader for Blincyto (blinatumomab) basert på forhandlet, rabattert (konfidensiell) legemiddelpris vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Usikkerhet

Dokumentasjonsgrunnlaget, både for utstedelse av markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen og for denne metodevurderingen, består av én randomisert kontrollert studie hvor 286 pasienter ble fulgt opp i gjennomsnitt 4,5 år (ECOG-ACRIN E1910-studien) (5). Studien er i seg selv egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og har inkludert komparator som vurderes som relevant hos aktuell pasientpopulasjon. De medisinske fagekspertene var enige om at data i stor grad er overførbare til norsk pasientpopulasjon. Relativ effekt av blinatumomab i kombinasjon med standard kjemoterapi sammenlignet med kun standard kjemoterapi i konsolideringsfasen er godt dokumentert i studiens oppfølgingstid.

Den pågående randomiserte fase III Golden Gate studien (NCT04994717) (8) sammenligner blinatumomab **kombinasjonsstrategi** med standard behandling, der blinatumomab integreres i induksjonsfasen sammen med kjemoterapi hos eldre pasienter med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ B-prekursor ALL. Resultater fra denne studien ventes i juni 2027 og relative effektdata herfra vil også kunne danne et grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av blinatumomab i behandlingen av ALL.

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (9), og EU-kommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen som gjelder monoterapi som del av konsolideringsterapi for behandling av voksne med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (2).

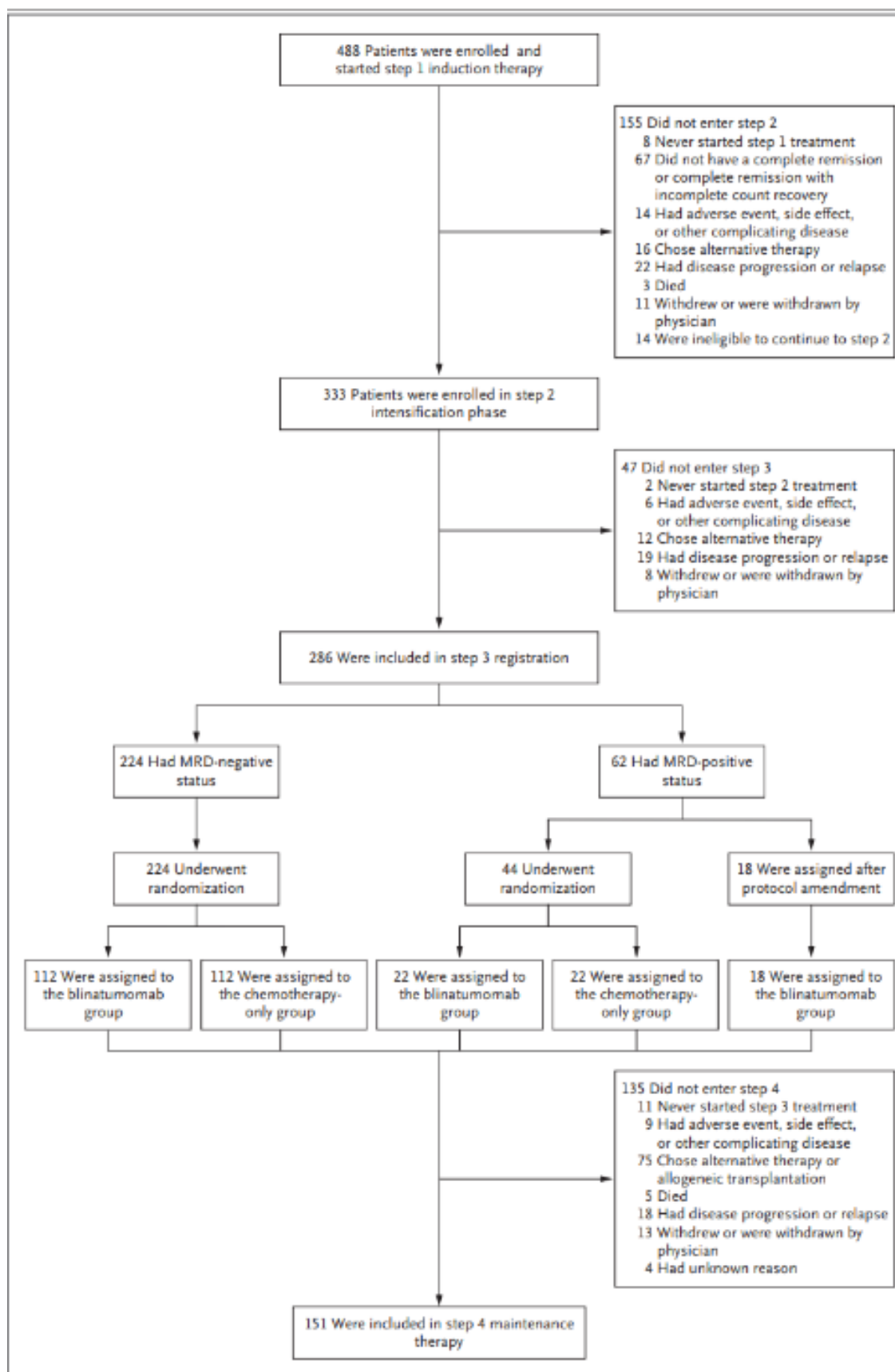
Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er ECOG-ACRIN E1910 studien (videre omtalt som E1910-studien) (5). Studien er oppsummert i Tabell 1, og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 1. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra (5)

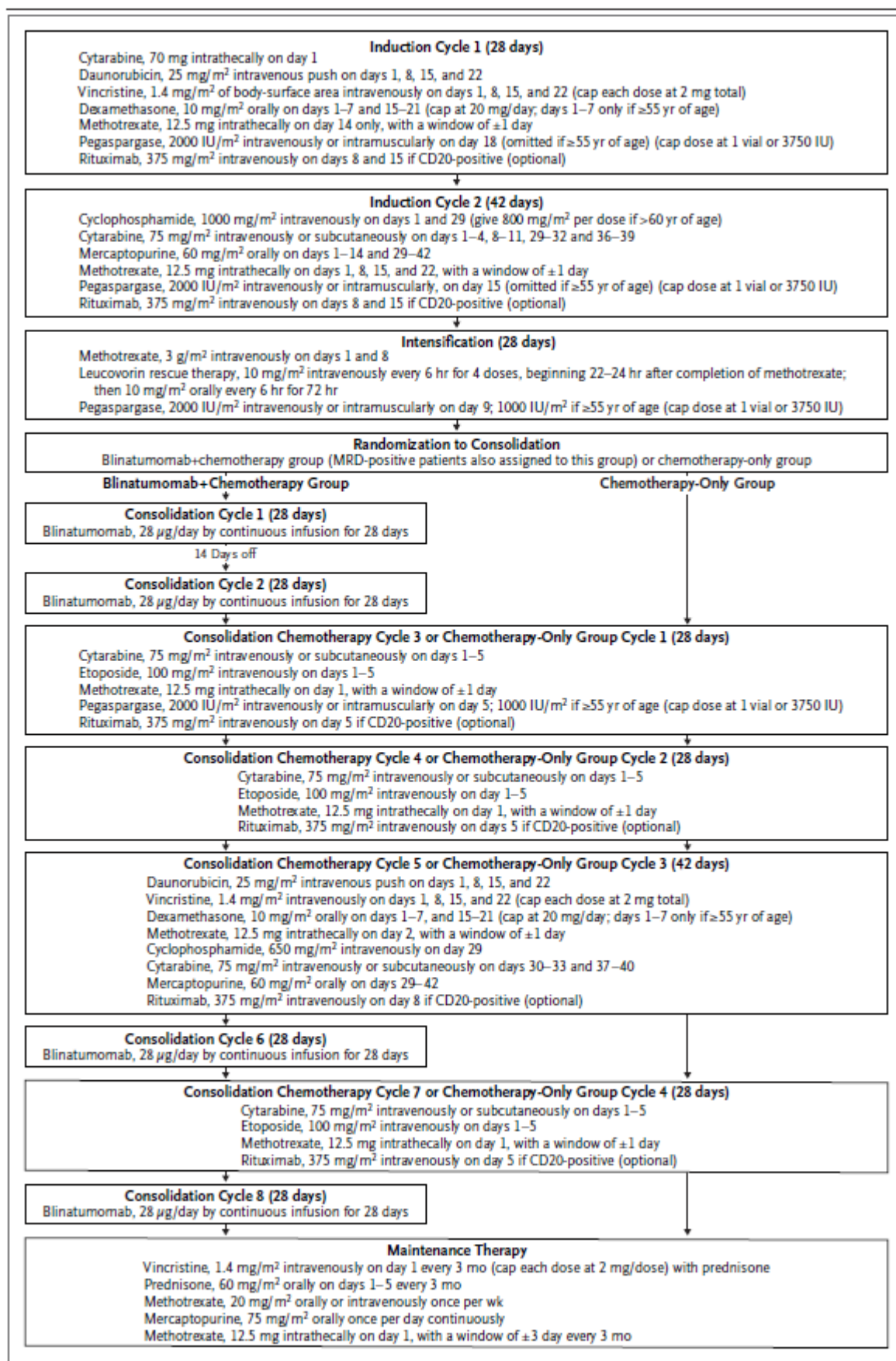
ECOG-ACRIN E1910	
Studie ID	NCT02003222
Design	Randomisert, åpen, fase 3, kontrollert studie med 1:1 randomisering ved konsolidering til å motta enten blinatumomab + kjemoterapi eller kun kjemoterapi.
Studielokasjon	77 sentre i USA, Canada og Israel.
Populasjon	Hovedkriterier for inklusjon: Trinn 1 (Induksjon: Arm A) • Nylig diagnostisert med Ph- (BCR::ABL negativ) BCP ALL • Mellom 30 og 70 år • ECOG-skåre 0 til 3 Trinn 2 (Intensivering: Arm B) • Oppnåelse av CR/CRi etter induksjonsbehandling • CNS negativ • ECOG-skåre 0 til 2 Trinn 3 (Randomisering) • Opprettholdelse av CR/CRi etter intensiveringsbehandling • ECOG-skåre 0 til 2 Hovedkriterier for eksklusjon: Personer med Ph+/BCR::ABL1+ ALL, Burkitt leukemi/lymfom, modent B-celleleukemi, T-celle ALL, T-celle lymfoblastisk lymfom eller B-celle lymfoblastisk lymfom. Stratifiseringsfaktorer: Randomiseringen ble risikostratifisert basert på pasientens alder (<55 år vs. ≥ 55 år), CD20-status (positiv vs. negativ), bruk av rituksimab (ja eller nei) og om allogen SCT var tiltenkt (ja eller nei)
Intervensjon	Etter to sykluser med induksjonskjemoterapi og en syklus med intensiverende kjemoterapi, ble blinatumomab administrert i to sykluser (med to ukers behandlingsfritt intervall mellom syklusene), etterfulgt av tre sykluser med konsoliderende kjemoterapi, en ny/tredje syklus med blinatumomab etterfulgt av en ekstra syklus med konsoliderende kjemoterapi, og deretter en fjerde syklus med blinatumomab. Etter konsolideringsfasen ble det gitt kjemoterapi som vedlikeholdsbehandling. Kjemoterapiregimene som ble benyttet i studien, var basert på UKALL12/ECOG2993-protokollen. For mer utfyllende detaljer, se Figur 2. Pasientene fikk motta HSCT etter minst to sykluser med blinatumomab. Blinatumomab ble gitt med kontinuerlig intravenøs infusjon i 28 dager med en dose på 28 µg per dag (per behandlingssyklus).

Komparator	Samme behandlingsforløp som beskrevet over for intervensjon, men med konsoliderende kjemoterapi alene (uten blinatumomab) i totalt 4 sykluser. For mer utfyllende detaljer, se Figur 2. Når som helst etter oppstart av konsoliderende kjemoterapi fikk kvalifiserte pasienter lov til å motta HSCT.
Primært endepunkt	Totaloverlevelse (OS): tid fra randomisering til død uansett årsak hos pasienter som var MRD-negative.
Viktige sekundære endepunkter	Sekundære endepunkter inkluderte tilbakefallsfri overlevelse (RFS) hos pasienter som var MRD-negative. Sikkerheten ble vurdert i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 4, fra National Cancer Institute.
Observasjonstid	Median oppfølgingstid: - OS (MRD-negative): 4,5 år i begge armene. MRD-positive: 4,6 år for blinatumomab + kjemoterapi og 5,0 år for kjemoterapi. - RFS (MRD-negative): 4,5 år i begge armene. MRD-positive: 4,6 år for blinatumomab + kjemoterapi og 5,0 år for kjemoterapi.
Datakutt	For primær analyse: 23. juni 2023

Figur 1 viser flytskjema for rekruttering og behandling i ECOG-ACRIN E1910 studien.



Figur 1 Flytskjema med pasienter fra E1910-studien. Fra publikasjonen av Litzow m. fl. (5).



Figur 2. Oversikt over hvilke medikamenter som ble gitt i E1910-studien for alle faser (induksjon, intensivering, konsolidering) og for begge armer. Fra publikasjonen av Litzow m. fl. (5).

1.2 Resultater

E1910-studien besto av 112 MRD-negative pasienter som fikk blinatumomab med kjemoterapi og 112 MRD-negative pasienter som kun fikk kjemoterapi i konsolideringsfasen. Det var i tillegg 62 MRD-positive pasienter (40 som fikk blinatumomab + kjemoterapi og 22 som fikk kjemoterapi). Gjennomsnittsalderen for den totale pasientgruppen MRD-negative var 51 (30–70) år (58 % under 55 år) og 50 % av pasientgruppen var menn. ECOG-funksjonsstatus ble vurdert, og 92 % ble gradert som ECOG 0 eller 1, mens de resterende 8 % ble gradert som ECOG 2.

1.2.1 Effekt

Totaloverlevelse (OS) for MRD-negative

Datakutt september 2022. Totalt ble 57 dødsfall rapportert (17 dødsfall i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og 40 dødsfall i kjemoterapi-armen). 3-års OS var henholdsvis 85 % og 68 % i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og kjemoterapi-armen. Ved en median oppfølging på 43 måneder, hadde blinatumomab-armen en økt overlevelse sammenliknet med kjemoterapi-alene gruppen (ved 3 år: hazard ratio for død, 0,41; 95% konfidensintervall [KI], 0,23, 0,73; $P = 0,002$).

Et nytt datakutt fra 23. juni 2023 viste at studien oppnådde sitt primære endepunkt, med signifikant forbedret OS i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen sammenliknet med kjemoterapi-armen ($p = 0,001$ ved 1-sidig stratifisert log rank-test). OS-stratifisert HR fra en Cox-regresjonsmodell var 0,44 (95 % KI: 0,25, 0,76), noe som indikerer en 56 % reduksjon i HR for OS i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen. Median OS ble ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Kaplan-Meier (KM)-estimatet for OS etter 5 år var 82,4 % (95 % KI: 73,7, 88,4) i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og 62,5 % (95 % KI: 52,0, 71,3) i kjemoterapi-armen.

Totalt ble 59 dødsfall rapportert (19 dødsfall [17,0 %] i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og 40 dødsfall [35,7 %] i kjemoterapi-armen). Median oppfølgingstid var 4,5 år i både kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og kjemoterapi-armen. Tabell 2 viser totaloverlevelse hos MRD-negative pasienter i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen versus kjemoterapi-armen fra E1910-studien.

Totaloverlevelse (OS) for MRD-positive

Median oppfølgingstid var 4,6 år for blinatumomab + kjemoterapi og 5,0 år for kjemoterapi. 24 dødsfall ble rapportert (11 dødsfall [27,5 %] for blinatumomab + kjemoterapi og 13 dødsfall [59,1 %] for kjemoterapi. Hazard ratio var 0,40 (95 % KI 0,14-1,12). Tabell 2 viser totaloverlevelse hos MRD-positive pasienter i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen versus kjemoterapi-armen fra E1910-studien.

Tilbakefallsfri overlevelse (RFS) for MRD-negative

Datakutt september 2022. Blant alle randomiserte MRD-negative pasienter i trinn 3 var 3-års RFS 80 % og 64 % i henholdsvis kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og kjemoterapi-armen (hazard ratio for tilbakefall eller død, 0,53; 95 % KI, 0,32, 0,87).

Datakutt 23. juni 2023. Median oppfølgingstid var 4,5 år i både kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og kjemoterapi-armen. Blant alle MRD-negative pasienter i trinn 3 som var randomisert, ble det rapportert om tilbakefall eller død uansett årsak for 25 pasienter (22,3 %) i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og 43 pasienter (38,4 %) i kjemoterapi-armen. RFS-stratifisert hazard ratio fra en Cox-regresjonsmodell var 0,53 (95 % KI: 0,32, 0,88), noe som indikerer en 47 % reduksjon i hazard rate for RFS i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen. Median RFS ble ikke nådd i noen av behandlingsarmene. KM-estimatet for RFS etter 5 år var 77,0 % (95 % KI: 67,8, 83,8) i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og 60,5 % (95 % KI: 50,1, 69,4) i kjemoterapi-armen.

Tilbakefallsfri overlevelse (RFS) for MRD-positive

Blant alle randomiserte eller registrerte MRD-positive forsøkspersoner ble det rapportert om tilbakefall eller død uansett årsak for 11 forsøkspersoner (27,5 %) i Blinatumomab + kjemoterapi-armen og 13 forsøkspersoner (59,1 %) i kjemoterapi-armen. Median oppfølgingstid for RFS var 4,6 år for Blinatumomab + kjemoterapi-armen og 5,0 år for kjemoterapi-armen. Den stratifiserte RFS-hazard ratioen fra en Cox proporsjonal hazard-modell viste en sterk trend i favør av Blinatumomab + kjemoterapi-armen (hazard ratio 0,37 [95 % KI: 0,13, 1,03]). KM-estimatet for RFS etter 5 år var

71,8 % (95 % KI: 54,8 - 83,3) i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen og 39,4 % (95 % KI: 19,3 - 59,0) i kjemoterapi-armen.

Tabell 22 viser også residivfri overlevelse hos pasienter i kjemoterapi pluss blinatumomab-armen versus kjemoterapi-armen fra E1910-studien.

E1910-studien rapporterte ikke på helserelatert livskvalitet, og Amgen har heller ikke inkludert livskvalitetsdata i sin dokumentasjonspakke.

Tabell 2. Totaloverlevelse og residivfri overlevelse hos MRD-negative og MRD-positive pasienter (E1910-studien) (9)

	BLINCYTO- armen	SOC-armen
MRD-negativ		
Antall pasienter	112	112
Median oppfølgingstid (år) ^{a, b}	4,5	4,5
Totaloverlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % KI]	82,4 [73,7, 88,4]	62,5 [52,0, 71,3]
Risikoforhold [95 % KI] ^c	0,44 [0,25, 0,76]	
p-verdi	0,003	
Residivfri overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % KI]	77,0 [67,8, 83,8]	60,5 [50,1, 69,4]
Risikoforhold [95 % KI] ^d	0,53 [0,32, 0,88]	
MRD-positiv		
Antall pasienter	40	22
Median oppfølgingstid (år) ^{e, b}	4,6	5,0
Totaloverlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % KI]	70,1 [52,0, 82,5]	37,8 [17,8, 57,7]
Risikoforhold [95 % KI] ^f	0,40 [0,14, 1,12]	
Residivfri overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % KI]	71,8 [54,8, 83,3]	39,4 [19,3, 59,0]
Risikoforhold [95 % KI] ^g	0,37 [0,13, 1,03]	
Kombinert MRD-negativ og MRD-positiv		
Antall pasienter	152	134
Median oppfølgingstid (år) ^{a, b, c}	4,5	4,5
Totaloverlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % KI]	79,1 [71,4, 85,0]	58,3 [48,8, 66,7]
Risikoforhold [95 % KI] ^f	0,47 [0,30, 0,74]	
Residivfri overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % KI]	75,6 [67,8, 81,8]	57,2 [47,9, 65,4]
Risikoforhold [95 % KI] ^g	0,53 [0,35, 0,81]	

Fullstendig analysesett inkluderer alle randomiserte eller tilordnede pasienter som er vurdert som MRD-negative eller MRD-positive sentralt etter induksjons- og intensiveringskjemoterapi. KI = konfidensintervall. Residivfri overlevelse (RFS) er beregnet fra randomiserings- eller registreringstidspunktet til residiv eller død uansett årsak. Totaloverlevelse (OS) er beregnet fra randomiserings- eller registreringstidspunktet til død uansett årsak. MRD-positiv definert som MRD-verdi $\geq 1 \times 10^{-4}$ og MRD-negativ definert som MRD-verdi $< 1 \times 10^{-4}$.

a År er beregnet som dager fra randomiseringsdato til hendelses-/sensureringsdato, dividert med 365,25.

b Tid til sensurering måler oppfølgingstid beregnet ved å reversere statusindikatoren for sensurerte og hendelser.

c Estimaterne for risikoforhold er hentet fra en stratifisert Cox-regresjonsmodell. Et risikoforhold $< 1,0$ indikerer en lavere gjennomsnittlig dødsrate og lengre overlevelse for pasienter i BLINCYTO-armen sammenlignet med pasienter i SOC-armen.

d Estimaterne for risikoforhold er hentet fra en stratifisert Cox-regresjonsmodell. Et risikoforhold $< 1,0$ indikerer en lavere gjennomsnittlig hendelsesrate og lengre residivfri overlevelse for pasienter i BLINCYTO-armen i forhold til pasienter i SOC-armen.

e År er beregnet som dager fra randomiserings- eller registreringsdato til hendelses-/sensurdato, dividert med 365,25.

f Estimaten for risikoforhold er hentet fra en stratifisert Cox proporsjonal risikomodell. Et risikoforhold < 1,0 indikerer en lavere gjennomsnittlig dødsrate og lengre overlevelse for pasienter i BLINCYTO-armen sammenlignet med pasienter i SOC-armen

g Estimaten for risikoforhold er hentet fra en stratifisert Cox proporsjonal risikomodell. Et risikoforhold < 1,0 indikerer en lavere gjennomsnittlig hendelsesrate og lengre residivfri overlevelse for pasienter i BLINCYTO armen i forhold til pasienter i SOC-armen

1.2.2 Sikkerhet

Figur 3 viser behandlingsrelaterte bivirkninger fra E1910-studien. Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 til 5 som ble rapportert hos minst 3 % av pasientene i begge gruppene er listet opp. Den høyeste alvorlighetsgraden av en bivirkning ble oppsummert for den enkelte pasient over alle sykluser under konsolideringsbehandlingen.

Data om behandlingsrelaterte bivirkninger var tilgjengelige for 479 registrerte pasienter. Blant pasientene som hadde MRD-negativ status og fikk blinatumomab, forekom en behandlingsrelatert ikke-hematologisk toksisk effekt av grad 3 hos 43 %, grad 4 hos 14 % og grad 5 hos 2 %, sammenlignet med henholdsvis 36 %, 15 % og 1 % blant pasienter med MRD-negativ status i gruppen som kun fikk kjemoterapi ($P = 0,87$). En behandlingsrelatert nevrologisk eller psykiatrisk bivirkning av grad 3 eller høyere forekom hos 23 % av de 111 pasientene som startet behandling med blinatumomab, sammenlignet med 5 % av de 112 pasientene i gruppen som kun fikk kjemoterapi ($P < 0,001$).

En tilsvarende oversikt over bivirkninger blant pasientene som hadde MRD-positiv status og fikk blinatumomab er ikke tilgjengelig.

Table 2. Treatment-Related Toxic Effects during Consolidation Therapy in Patients with MRD-Negative Status.*						
Event	Blinatumomab + Chemotherapy (N = 112)			Chemotherapy Only (N = 112)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	<i>percentage of patients</i>					
Anemia	20	1	0	35	2	0
Leukopenia	4	27	0	2	52	0
Neutropenia	3	55	0	1	86	0
Lymphopenia	3	8	0	6	17	0
Thrombocytopenia	9	40	0	10	59	0
Febrile neutropenia	16	1	0	21	2	0
Sepsis	0	4	1	0	6	1
Hyperglycemia	3	1	0	6	2	0
Fatigue	3	0	0	4	0	0
ALT increased	3	0	0	5	1	0
AST increased	1	0	0	1	2	0
Hypertriglyceridemia	0	3	0	1	3	0
Nausea	3	0	0	1	0	0
Vomiting	2	0	0	3	0	0
Headache	3	0	0	5	0	0
Syncope	3	0	0	3	0	0
Other infection	2	1	0	2	1	0
Catheter-related infection	1	0	0	3	1	0
Upper respiratory tract infection	1	0	0	3	0	0

Figur 3. Behandlingsutløste bivirkninger ved konsolideringsterapi hos pasienter med MRD-negativ status. Fra Litzow et al (5). ALAT betegner alaninaminotransferase og AST aspartataminotransferase.

Det ble ikke rapportert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandlingen med blinatumomab i aktuell pasientpopulasjon i E1910-studien. Informasjon i gjeldende preparatomtale for blinatumomab (Blinicyto) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til blinatumomab (2).

Av preparatomtalen framkommer det at de alvorligste bivirkningene som kan oppstå under behandling med blinatumomab er: infeksjoner (22,6 %), nevrologiske hendelser (12,2 %), nøytropeni/febril nøytropeni (9,1 %), cytokinfrigjøringsyndrom (2,7 %) og tumorlysesyndrom (0,8 %).

Og videre at de vanligste bivirkningene er: pyreksi (70,8 %), infeksjoner – uspesifisert patogen (41,4 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (33,4 %), hodepine (32,7 %), kvalme (23,9 %), anemi (23,3 %), trombocytopeni (21,6 %), ødem (21,4 %), nøytropeni (20,8 %), febril nøytropeni (20,4 %), diaré (19,7 %), oppkast (19,0 %), utslett (18,0 %), forhøyet leverenzym (17,2 %), hoste (15,0 %), smittsomme bakteriesykdommer (14,1 %), tremor (14,1 %), cytokinfrigjøringsyndrom (13,8 %), leukopeni (13,8 %), forstoppelse (13,5 %), redusert immunoglobulin (13,4 %), smittsomme virus-sykdommer (13,3 %), hypotensjon (13,0 %), ryggsmertor (12,5 %), frysetokter (11,7 %), magesmerter (10,6 %), takykardi (10,6 %), søvnløshet (10,4 %), smerter i ekstremitetene (10,1 %) og smittsomme soppsykdommer (9,6 %).

2. Metodevurderinger fra andre land

Det foreligger metodevurderinger fra andre land som kan være relevante å se i sammenheng med denne metodevurderingen. Disse er oppsummert under.

Skottland (Health Improvement Scotland): blinatumomab powder for concentrate and solution for solution for infusion (Blincyto®) 2025 (7).

Vurdering og anbefaling omhandler samme indikasjon som i denne metodevurderingen. Blincyto er innført for begrenset bruk (konsolidering i førstelinjebehandling) i NHS Scotland i september 2025 basert på en gjennomgang fra The Scottish Medicines Consortium (SMC), som baserer seg på E1910-studien.

UK (NICE): Blinatumomab with chemotherapy for consolidation treatment of Philadelphia-chromosome-negative CD19-positive minimal residual disease-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (10). Vurdering og anbefaling omhandler samme indikasjon som i denne metodevurderingen og er fra mars 2025. NICE anbefaler at blinatumomab med kjemoterapi kan brukes for behandling av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celle prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos voksne, hvis leukemien er MDR-negativ og brukes i starten på konsolideringsterapien.

Canada (Canada's Drug Agency (6))

Vurdering og anbefaling omhandler samme indikasjon som i denne metodevurderingen og er fra mai 2025. Canadas legemiddelbyrå (CDA-AMC) anbefaler at Blincyto får refusjon hvis visse betingelser er oppfylt. Blincyto bør kun dekkes for behandling av voksne og pediatriske pasienter med Ph-negativ, CD19-positiv B-celle ALL i remisjon, uavhengig av om pasientene fortsatt har påviselige spor av kreft (minimal restsykdom [MRD]). Remisjon er en respons på behandling der tegn på kreft har forsvunnet, men det betyr ikke alltid at kreften er kurert. Remisjon omfatter fullstendig remisjon (CR) eller CR med ufullstendig gjenoppretting av perifer blodtelling (CRi), som betyr at sykdommen er i CR, men blodcellenivåene har ennå ikke returnert helt til det normale. Blincyto bør igangsettes i førstelinje-konsolideringsfasen av flerfasekjemoterapi (behandlingsfase for å forbedre remisjon). Blincyto bør kun refunderes dersom det er foreskrevet av klinikere med ekspertise i behandling av ALL ved spesialiserte kreftsentre, og dersom kostnaden for Blincyto reduseres.

3. Økonomi

3.1 Legemiddelkostnader

Tabell 3. Prisinformasjon

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Antall beholdere/ mengde per pakke	Maksimal AUP inkludert mva. (NOK)
Blinicyto	Pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske (stabilisator), oppløsning	38,5 µg	1 sett: Hetteglass 38,5 µg Hetteglass 10 ml	34 277,30

Det foreligger en forhandlet (konfidensiell), rabattert pris på Blincyto (blinatumomab). Kostnader basert på konfidensiell pris vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

En pakning med blinatumomab koster 34 277,30 NOK med maksimal AUP inkludert merverdiavgift (mva.). Pakningen inneholder et hetteglass med 38,5 µg blinatumomab i pulverform samt 10 ml væske til stabilisering av infusjonen (2).

DMP har gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnad per pasient. Doseringen for den aktuelle indikasjonen som gjelder for denne metodevurderingen er basert på fastdosering (28 µg/dag) for pasienter ≥45 kg. En enkeltstående behandlingssyklus er 28 dager (4 uker), og mellom hver behandlingssyklus er det en behandlingsfri periode på 14 dager (2 uker). Ifølge preparatomtalen skal Blincyto administreres som kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt ved konstant hastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på 24, 48, 72 eller 96 timer (ulik infusjonshastighet). Infusjonsposen må byttes minst hver 96. time av helsepersonell for å sikre steriliteten.

Det faktiske forbruket vil kunne variere fra pasient til pasient, og DMP presenterer den maksimale legemiddelkostnaden for Blincyto for en voksen «gjennomsnittspasient», ettersom vi antar at det vil være svært få voksne pasienter som veier mindre enn 45 kg. Beregningene inkluderer svinn (ingen deling av hetteglass).

For pasienter ≥45 kg er dosering med Blincyto 28 µg/dag (dag 1-28 i hver syklus). Dersom man legger til grunn at pasientene får Blincyto administrert ved høyeste infusjonshastighet (10 ml/time i løpet av 24 timer), vil det forbrukes 1 sett/hetteglass per maksimale døgndose (à 28 µg/dag) for dag 1-28 i hver syklus. Totalt utgjør dette 28 hetteglass Blincyto for den enkelte behandlingssyklus. Legemiddelkostnad per pasient blir da om lag 959 800 NOK for én enkeltstående behandlingssyklus, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Behandling med Blincyto gis i konsolideringsfasen, som et tillegg til annen etablert konsoliderings-terapi. I henhold til anbefalingene i preparatomtalen til Blincyto, kan pasienter få opptil 4 sykluser med konsolideringsbehandling med Blincyto. Den totale legemiddelkostnaden per pasient for et fullt behandlingsløp (4 behandlingssykluser) blir da om lag 3 839 100 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Ut fra tilgjengelige/innsendte data i E1910-studien, ble det i gjennomsnitt administrert 3 behandlingssykluser per pasient i studien, noe som tilsvarer en legemiddelkostnad per pasient på om lag 2 879 300 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. For det fullstendige analysesettet (FAS-populasjonen) fikk 99 %, 87 %, 59 % og 56 % av pasientene henholdsvis 1, 2, 3 og 4 sykluser med blinatumomab.

Medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med, opplyser at det p.t. er noe usikkerhet knyttet til hvordan Blincyto kommer til å bli anvendt i norsk klinisk praksis for denne aktuelle indikasjonen, men bekrefter samtidig at det vil kunne være aktuelt å benytte legemiddelet slik anbefalingene i preparatomtalen tilsier (dvs. opptil 4 behandlingssykluser).

Tabell 4 viser legemiddelkostnader per pasient avhengig av antall behandlingssykluser administrert, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Tabell 4: Legemiddelkostnader per pasient (maksimal AUP inkl. mva.)

	Kostnad 1 syklus (NOK)	Kostnad 2 sykluser (NOK)	Kostnad 3 sykluser (NOK)	Kostnad 4 sykluser (NOK)
Blincyto (blinatumomab)	959 764,40	1 919 528,80	2 879 293,20	3 839 057,60

3.2 Budsjettkonsekvenser

DMP har gjort en forenklet beregning av budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen, og presenterer den totale legemiddelkostnaden for behandling med Blincyto (blinatumomab) med utgangspunkt i antall behandlingssykluser som blir administrert (se Tabell 6). Dersom Blincyto blir innført i norsk klinisk praksis er det antatt at Blincyto vil få en markedsandel på 100 %, ettersom legemiddelet ikke vil fortrenge annen behandling, men vil komme som tillegg til den standard-behandlingen som allerede blir gitt til pasienter i konsolideringsfasen. Kostnadene er basert på maksimal AUP inkludert mva.

Antall pasienter aktuelle for metoden er noe usikkert, men basert på innspill fra medisinske fageksperter, antar DMP at opptil 10 pasienter årlig vil kunne få behandling med Blincyto under den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen. Den aktuelle behandlingen med Blincyto (som del av konsolideringsterapi) for den enkelte pasient, antas å bli avsluttet i løpet av et kalenderår, slik at det for hvert år vil være maksimalt opptil 10 pasienter som vil få denne behandlingen (se Tabell 5).

Tabell 5. Antall nye pasienter lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger (de første fem årene)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Blincyto, dersom Blincyto blir innført	10	10	10	10	10
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Blincyto, dersom Blincyto IKKE blir innført	0	0	0	0	0

Tabell 6: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av Blincyto (blinatumomab), avhengig av antall sykluser som legges til grunn (basert på maksimal AUP inkludert mva.)

	Kostnader År 1 (NOK)	Kostnader År 2 (NOK)	Kostnader År 3 (NOK)	Kostnader År 4 (NOK)	Kostnader År 5 (NOK)
Blincyto (1 syklus)	9 597 644	9 597 644	9 597 644	9 597 644	9 597 644
Blincyto (2 sykluser)	19 195 288	19 195 288	19 195 288	19 195 288	19 195 288
Blincyto (3 sykluser)	28 792 932	28 792 932	28 792 932	28 792 932	28 792 932
Blincyto (4 sykluser)	38 390 576	38 390 576	38 390 576	38 390 576	38 390 576
Blincyto (Fordeling per syklus som i E1910-studien) ⁴	29 752 696	29 752 696	29 752 696	29 752 696	29 752 696

Ut fra tilgjengelige/innsendte data i E1910-studien, ble det i gjennomsnitt administrert 3 behandlingssykluser per pasient i studien. Dersom dette legges til grunn, vil legemiddelkostnaden samlet for maksimalt antall pasienter bli på om lag 28,8 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva.

⁴ Kun én behandlingssyklus (99 %): ~10 pasienter. To behandlingssykluser (87 %): ~9 pasienter. Tre behandlingssykluser (59 %): ~6 pasienter. Fire behandlingssykluser (56 %): ~6 pasienter.

Ut fra tilgjengelige/innsendte data i E1910-studien, var det 99 % av pasientene i totalpopulasjonen (FAS⁵-populasjonen) som mottok én behandlingssyklus, 87 % av pasientene mottok to behandlingssykluser, 59 % av pasientene mottok tre behandlingssykluser og 56 % av pasientene mottok fire behandlingssykluser med Blincyto. Dersom man legger til grunn den samme fordelingen i antall behandlingssykluser for pasientene i norsk klinisk praksis, vil legemiddelkostnaden samlet for maksimalt antall pasienter bli på om lag 29,8 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva.

I henhold til anbefalingene i preparatomtalen til Blincyto, kan pasienter få opptil 4 sykluser med konsolideringsbehandling med Blincyto. Dersom dette legges til grunn, vil legemiddelkostnaden samlet for maksimalt antall pasienter bli på om lag 38,4 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva.

⁵ FAS: full analysis set

Referanser

1. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report Blincyto (blinatumomab). Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. EU/3/09/650. 2009.
2. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Blincyto (blinatumomab) 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_no.pdf].
3. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram. Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom hos voksne Oslo2025 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram/akutt-lymfoblastisk-leukemi-all-og-lymfoblastlymfom-hos-voksne>].
4. Quist-Paulsen P, Horvei L, Dalgaard J, Moksnes M, Eilertsen AL, Paulson M, et al. Improved outcomes in elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol-A prospective study. Br J Haematol. 2025.
5. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. New England Journal of Medicine. 2024;391(4):320-33.
6. Canada's Drug Agency. Reimbursement Review. Blinatumomab (Blincyto). Canadian Journal of Health Technologies,. 2025;5(9).
7. Health Improvement Scotland. blinatumomab powder for concentrate and solution for solution for infusion (Blincyto®) 2025 [Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/media/9427/blinatumomab-blincyto-final-aug-2025-for-website.pdf>].
8. Jabbour E, Aldoss I, Fleming S, Bajel A, Cannell P, Brüggemann M, et al. Blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy (CT) treatment for older adults with newly diagnosed Philadelphia (Ph)-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) is well tolerated and efficacious: safety run-in results for the phase 3 randomized controlled Golden Gate study. American Society of Hematology Washington, DC; 2022.
9. European Medicines Agency. EPAR for Blincyto Amsterdam: EMA; 2015 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>].
10. National Institute for Health and Care Excellence. Blinatumomab with chemotherapy for consolidation treatment of Philadelphia-chromosome-negative CD19-positive minimal residual disease-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: NICE,; 2025 [updated 26 March.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De to fagekspertene samarbeidet om innspillet, og begge stiller seg bak innholdet.

Data fra Kreftregisteret viser at vi i Norge har en av verdens beste populasjonsresultater når det gjelder overlevelse/kurasjon ved akutt lymfatisk leukemi. Dette skyldes delvis at Beslutningsforum var forutseende og allerede i 2019 godkjente en kur av blinatumomab ved MRD-positiv sykdom.

Etter dette har preparatet blitt enda bedre dokumentert, også ved MRD-negativ sykdom. Flere studier viser at blinatumomab har oppsiktsvekkende god effekt ved B-ALL. Det har aldri vært sett like gode resultater av ett enkelt medikament tidligere. I fagmiljøene både nasjonalt og internasjonalt er det nå utenkelig å ikke innlemme medikamentet i behandlingsprotokollene.

De gode norske behandlingsresultatene bygger også på samarbeid med de nordisk-baltiske landene. Et videre samarbeid her vil være vanskelig hvis blinatumomab ikke godkjennes da vi har fått signaler om at det vil komme godkjenninger i de andre landet. Sverige har allerede godkjent preparatet.

Et viktig poeng som ikke kommer tydelig fram i rapporten, er at pasienter som får tilbakefall av sykdommen som oftest vil være aktuelle for flere linjer med svært kostbar behandling. Typisk tilbakefallsbehandling inkluderer de nye metoder-godkjente behandlingene inotuzomab eller car-t (tisa-cel eller brexu-cel), eventuelt blinatumomab hvis en får godkjenning fra fagdirektør. Deretter allogen stamcelletransplantasjon. Kostnadene for tilbakefallsbehandling er med andre ord høye og overstiger nok med god margin bruk av blinatumomab i 1.linje. Hvis en reduserer tilbakefallsraten med bedre behandling, vil en dermed kunne spare betydelige ressurser.

Mvh

Lars Horvei

Petter Quist-Paulsen

19/1-2026

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Amgen

Dato 30. januar 2026

Vedr. DMPs utkast til metodevurdering av blinatumomab som monoterapi som en del av konsolideringsbehandling av pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)

Takk for oversendelse av utkast til metodevurdering og for muligheten til å komme med kommentarer. Vi opplever at rapporten gir en god og nyansert fremstilling av det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget.

Med tanke på sykdommens alvorlighetsgrad og det lave pasientantall er vi takknemlige for muligheten til å sende inn en forenklet metodevurdering og ønsker å knytte noen utfyllende kommentarer til vurderingsmetoden.

Fraværet av QALY- og ICER-beregninger i denne metodevurderingen skyldes den metodiske avgrensningen som følger av en forenklet vurdering uten helseøkonomisk analyse, og er ikke et uttrykk for lav kostnadseffektivitet.

Som DMP helt korrekt selv fremhever i rapporten, er ALL en sykdom der pasientene enten dør av sykdommen eller blir kurert, og hvor pasienter som oppnår kurasjon forventes å kunne oppnå normal levealder og livskvalitet. Den dokumenterte overlevelsesgevinsten i E1910-studien representerer derfor ikke bare en forlengelse av livet, men en betydelig økning i antall leveår med god livskvalitet.

Vi vil samtidig peke på at der i Danmark og Sverige nettopp er blitt beregnet en betydelig QALY-gevinst ved indikasjonen, og på dette grunnlaget er behandlingen innført/anbefalt uten begrensninger. Disse vurderingene fra Danmark og Sverige indikerer at Blincyto anses som kostnadseffektiv når den dokumenterte behandlingsgevinsten kvantifiseres i en fullstendig helseøkonomisk kontekst.

Vi ser frem til Beslutningsforums vurdering av Blincyto for behandling av pasienter med ALL, og vi er selvfølgelig meget gjerne tilgjengelige for spørsmål.