

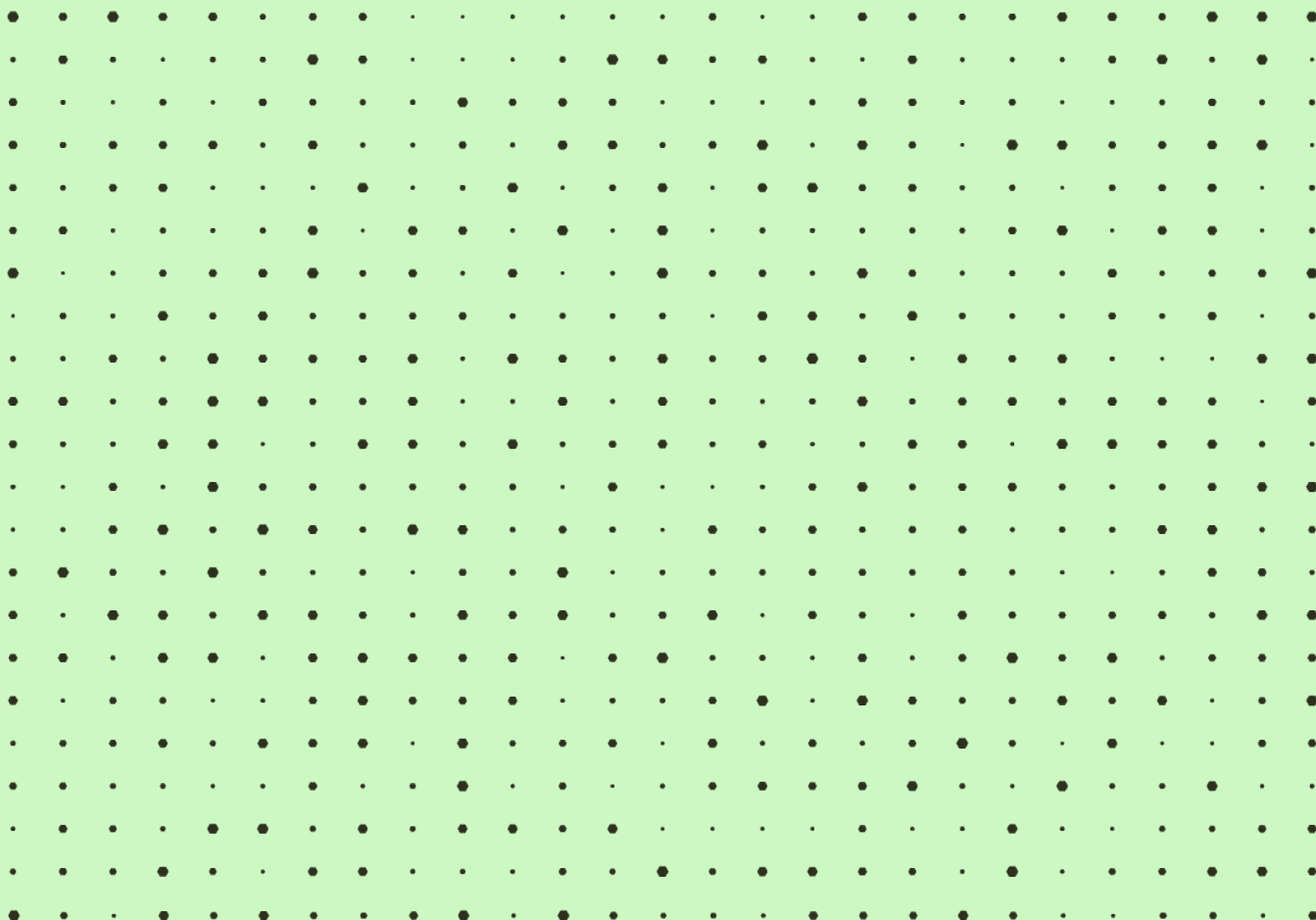
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Pirtobrutinib (Jaypirca)

Til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom (MCL) som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmer.

ID2023_008

10.04.2025



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. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets 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.

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.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets 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 legemidlets 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 hjemmeside (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Metodevurdering av ID2023_008	6
Metode.....	6
Sykdom.....	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	8
1. Klinisk evidensgrunnlag	10
1.1 Oversikt over relevant studie.....	10
1.2 Studieresultater	11
1.2.1 Effekt	11
1.2.2 Sikkerhet	13
1.3 Relativ effekt av pirtobrutinib sammenlignet dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis	13
2. Økonomi.....	14
2.1 Legemiddelkostnader	14
2.2 Budsjettkonsekvenser	15
Referanser	17
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	18
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	19

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	30-10-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23-01-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	07-12-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	05-02-2025*
Saken tildelt saksutreder(e)	08-01-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	23-01-2025*
Rapport ferdigstilt	10-04-2025
Total tid hos DMP ¹	124 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	117 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	60 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	32 dager

*Rekrutteringen av medisinske fageksperter pågikk over tid, og kontakt ble gjort forløpende så raskt den enkelte kliniker ble rekruttert. *Medisinske fageksperter rekruttert til saken* oppgir når rekrutteringsprosessen ble avsluttet.

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
Anne Turid Bjørnevik	Helse Vest
Jon Riise	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. plassering i behandlingsalgoritmen, dagens 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
Ida Jonson	Utretningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2023_008

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet pirtobrutinib (Jaypirca). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av pirtobrutinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pirtobrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget⁴ markedsføringstillatelse. 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 Lilly. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pirtobrutinib i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_008: En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for pirtobrutinib (Jaypirca) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmer.
Legemiddelfirma	(Eli) Lilly Norge
Preparat	Jaypirca
Virkestoff	Pirtobrutinib
ATC-kode	L01E L05
Aktuell indikasjon	Jaypirca som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom (MCL) som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmer.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Firma har søkt om indikasjonsutvidelse og har sendt inn en anmodning til Nye metoder for: Jaypirca som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosinkinease (BTK)-hemmer. Den vitenskapelige komitéen (CHMP) i det europeiske legemiddelbyrået EMA ga positiv innstilling til denne indikasjonsutvidelsen 27. februar 2025.
Virkningsmekanisme	Pirtobrutinib er en reversibel, ikke-kovalent hemmer av BTK. BTK er et signalprotein i B-celleantigenreseptor- (BCR) og cytokinreseptor-signalveiene. BCR-signalveien er involvert i patogenesen ved flere typer B-cellekreft, inkludert MCL. I B-celler medfører BTK-signaler aktivisering av signalveier som er nødvendige for B-celleproliferasjon, forflytning, kjemotakse og adhesjon. Pirtobrutinib binder seg til villtype BTK, og mutert BTK (C481-mutasjoner), og fører til hemming av BTK-kinaseaktivitet.
Dosering	Anbefalt dose er 200 mg, oralt, en gang daglig, frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒

⁴ Betinget markedsføringstillatelse (MT) kan gis legemidler innenfor sykdomsområder der det er et stort udekket behov for nye behandlinger. En slik MT kan gis på et mindre omfattende datagrunnlag enn det som vanligvis kreves, men gis kun for et år av gangen og MT-holderen forplikter seg til å ettersende de data EMA krever for å kunne validere nytte-risiko vurderingen.

Sykdom

Residiverende eller refraktært mantelcellelymfom (R/R MCL) som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer	
Om sykdommen	MCL er en sjelden undergruppe av non-Hodgkins lymfom (NHL) og utgjør rundt 6 % av alle NHL. Sykdommen er ofte aggressiv med hyppig affeksjon av benmarg, milt og mage- tarmkanalen (1). Kreftregisteret oppgir median alder ved diagnose for NHL-pasienter som 70 år (2), og sykdommen er vanligst hos menn. Det har de siste årene vært en bedring i prognosen for pasienter med MCL, men ved tilbakefall er prognosen fortsatt dårlig og R/R MCL regnes som uhelbredelig (3).
Pasientgrunnlag i Norge	Medisinske fageksperter bemerker at det per i dag er utfordrende å estimere antall pasienter som kan være aktuelle for behandling, ettersom det foreløpig foreligger begrenset erfaring med den oppdaterte behandlingsalgoritmen for håndtering av R/R MCL. BTK-hemmere og CAR-T-terapien brexu-cel ble innført sent i 2024, og det er dermed et begrenset antall pasienter som hittil har mottatt behandling med disse legemidlene. Følgelig er det også svært få pasienter som har opplevd tilbakefall under eller etter behandling med disse. Fagekspertene estimerer at det på sikt vil være mellom 20 og 25 pasienter årlig som vil være aktuelle for behandling med pirtobrutinib. De understreker imidlertid at pasientantallet på nåværende tidspunkt er lavere, ettersom pasientene først må ha gjennomgått behandling med en kovalent BTK-hemmer og, for en andel av populasjonen, CAR-T-terapi. I løpet av de nærmeste årene anslås det at mellom 5 og 10 pasienter årlig kan være aktuelle, med en gradvis økning i pasientantallet til mellom 20 og 25 pasienter innen en periode på fem år.
Behandling i norsk klinisk praksis	BTK-hemmere ble innført for kort tid siden og per i dag er det ikke mange pasienter som har fått tilbakefall under/etter behandling med BTK-hemmer. Medisinske fageksperter spiller inn at for pasienter som er egnet vil førstevalget etter BTK-hemmer være CAR-T behandlingen brexu-cel. Dersom pasienten ikke er egnet for denne behandlingen er alternativene kjemoterapi (hovedsakelig bendamustin-baserte regimer), lenalidomid (ofte i kombinasjon med rituksimab) eller eksperimentelle behandlinger.
Plassering av pirtobrutinib i behandlingsalgoritmen	Medisinske fageksperter spiller inn at pirtobrutinib vil kunne brukes flere steder i behandlingsalgoritmen for R/R MCL: a) som en bro-behandling til CAR-T b) som et alternativ for pasienter som ikke er egnet for CAR-T behandling c) som behandling i fjerde linje etter tilbakefall på/etter CAR-T-, kjemoterapi-, lenalidomid- eller eksperimentell behandling

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

Nytte

Effekt og sikkerhet av pirtobrutinib er evaluert i den åpne, enarmede fase 1/2, multikohort studien, BRUIN, som inkluderte pasienter med KLL/SLL og Non-Hodgkins lymfom (NHL), inkludert mantelcellelymfom. BRUIN-studien inkluderte 164 pasienter med MCL, hvorav 90 pasienter er inkludert i analysen (pasienter med bekreftet MCL diagnose, som tidligere hadde fått en BTK-hemmer og mottok minst én dose pirtobrutinib).

Ved siste datakutt (05.05.2023) var responsraten for pirtobrutinib 57 % (95 % KI: 45,8 – 67,1) hvorav 19 % fikk komplett respons og median responsvarighet var ca. 18 måneder. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 7 måneder og median totaloverlevelse (OS) var ca. 24 måneder.

De medisinske fagekspertene vurderer pirtobrutinib som et relevant og lovende behandlingsalternativ for pasienter med R/R MCL etter svikt på BTK-hemmere, primært for pasienter som ikke er egnet for CAR-T behandling eller har opplevd tilbakefall etter slik behandling. Dette er en pasientgruppe med få tilgjengelige effektive behandlingsalternativer. Dokumentasjonen for effekten av ulike behandlinger i denne settingen er begrenset, men data fra den retrospektive observasjonelle SCHOLAR-2-studien viser at pasienter som mottok behandling etter svikt på BTK-hemmer hadde en median OS på ca. 10 måneder, noe som indikerer et udekket medisinsk behov. De medisinske fagekspertene vurderer at det er rimelig å se til effektresultater fra SCHOLAR-2 for å sette effekten av pirtobrutinib inn i kontekst for aktuelle pasienter. Samtidig er det sannsynlig at den selekterte pasientpopulasjonen i BRUIN-studien har ført til bedre resultater enn det man kan forvente i en bredere klinisk setting, der pasientene ofte har høyere sykdomsbyrde og dårligere prognose.

EMA har vurdert effekten av pirtobrutinib mot lenalidomid, temsirolimus og CAR-T behandlingen brexu-cel i sin evaluering av om pirtobrutinib skulle beholde sin «orphan drug»-status⁵ (4). Kun lenalidomid vurderes som et relevant sammenligningsalternativ til pirtobrutinib i norsk klinisk praksis, da brexu-cel er foretrukket for egnede pasienter og temsirolimus ikke benyttes. EMA konkluderer med at pirtobrutinib har en vesentlig bedre effekt enn lenalidomid, hovedsakelig basert på responsrater, da det foreligger begrenset med robuste studier innenfor behandling av R/R MCL.

EMA vurderer at sikkerhetsprofilen til pirtobrutinib er sammenlignbar med andre BTK-hemmere (5) og de medisinske fagekspertene vurderer at bivirkningsprofilen samlet sett er bedre enn for dagens standardbehandling (kjemoterapi/lenalidomid).

De medisinske fagekspertene bemerker at resultatene fra BRUIN-studien antyder en vesentlig bedre effekt av pirtobrutinib sammenlignet med dagens standardbehandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med pirtobrutinib er om lag 137 500 NOK, basert på maksimal AUP med mva.

Median behandlingstid fra BRUIN-studien er oppgitt i EPAR som 5,2 måneder. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet er kun oppgitt for en annen populasjon (sikkerhetspopulasjonen, MSAS) enn den effektdata baserer seg på og ved aktuelt datakutt er det fortsatt 33,5 % av pasientene som fortsatt står på behandling med pirtobrutinib (5). DMP vurderer at bruk av median behandlingstid vil undervurdere total behandlingsvarighet og kostnader for en gjennomsnittspasient ettersom gjennomsnittlig behandlingstid for denne metoden sannsynligvis vil være vesentlig lengre enn medianen. I mangel av presise data har DMP valgt en pragmatisk tilnærming og estimert legemiddelkostnader basert på ett

⁵ Orphan status gis til legemidler utviklet for behandling av en alvorlig eller livstruende sjelden sykdom (rammer færre enn 5 per 10 000 personer), og der det enten mangler tilfredsstillende behandlingsalternativer eller legemidlet forventes å gi en betydelig fordel sammenlignet med eksisterende behandling.

års behandling med pirtobrutinib. Med en behandlingsvarighet på ett år, blir gjennomsnittlig totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp med pirtobrutinib ca. 1,65 millioner NOK per pasient. Pirtobrutinib vil i all hovedsak erstatte kjemoterapi (bendamustin-baserte regimer) og lenalidomid i kombinasjon med rituksimab. Dette er legemidler som har gått av patent og som dermed er relativt rimelige. Det er i tillegg rimelig å anta at behandlingens lengden for disse behandlingene vil være kortere enn for pirtobrutinib og DMP har ikke estimert kostnadene knyttet til dagens standardbehandling. Kovalente BTK-hemmere er tatt i bruk for MCL i tidligere behandlingslinjer, og ett års behandling med disse har en vesentlig lavere kostnad. Sykehusinnkjøp HF vil forhandle pris på pirtobrutinib før saken skal til beslutning.

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 R/R MCL for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Residivert eller refraktær mantelcellelymfom er en svært alvorlig sykdom, med dårlig prognose og få tilgjengelige effektive behandlingsalternativer. I en tidligere metodevurdering av ibrutinib til behandling av R/R MCL (ID2014_001) ble absolutt prognosetap beregnet til ca. 12 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for pasienter behandlet med kjemoimmunterapi (bendamustin + rituksimab og R-CHOP).

Budsjettvirkninger

DMP har, i fravær av mer presise data for behandlingsvarighet, valgt en pragmatisk tilnærming og estimert budsjettvirkninger basert på ett års behandling med Jaypirca. Estimater er svært forenklet og ment som en illustrativ fremstilling. Basert på denne tilnærmingen har DMP estimert at innføringen av pirtobrutinib til behandling av R/R MCL etter tidligere behandling med en BTK-hemmer vil medføre en budsjettvirkning for sykehusene på cirka 41 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 25 pasienter vil behandles med pirtobrutinib i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er svært usikre og forenklete.

Usikkerhet

Det er en svakhet at BRUIN-studien er uten kontrollgruppe, noe som gjør det vanskelig å vite om forbedringer i pasientenes tilstand skyldes behandlingen eller andre faktorer, som sykdommens naturlige forløp eller pasientenes helsetilstand. Dette er spesielt utfordrende for tidsavhengige resultater som PFS og OS, hvor mange ulike faktorer kan påvirke utfallet. Slike studier har derfor lav validitet, på samme nivå som pasientserier, men skiller seg ved at behandlingen gis på en standardisert måte og pasientene følges opp mer systematisk. Mangelen på en kontrollgruppe i BRUIN-studien gjør det vanskelig å vurdere effekten av pirtobrutinib opp mot dagens behandling.

Videre er det usikkerhet rundt den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Det vil være aktuelt å behandle med pirtobrutinib ulike steder i behandlingsalgoritmen for MCL. Som brobehandling til CAR-T, for pasienter som ikke er egnet for CAR-T og etter evt. CAR-T behandling.

Pasientpopulasjonen i BRUIN-studien er i mindre grad representativ for pasienter som ikke er egnet for eller som allerede har mottatt behandling med CAR-T. Dette representerer sannsynligvis hovedandelen av aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Det er sannsynlig at prognosen for aktuelle norske pasienter er dårligere enn for pasientene i BRUIN-studien og det er også sannsynlig at effekten av pirtobrutinib vil kunne være noe dårligere for aktuelle norske pasienter enn det den var for pasientene i BRUIN-studien.

De medisinske fagekspertene vurderer imidlertid, på tross av ulikheter i pasientpopulasjonene, at resultatene fra BRUIN-studien antyder en vesentlig bedre effekt av pirtobrutinib sammenlignet med dagens standardbehandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at pirtobrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget betinget markedsføringstillatelse for behandling av R/R MCL.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er BRUIN-studien. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

BRUIN	
Studie ID	NCT03740529
Design	Fase 1/2, åpen, enarmet. I fase 1 (doseeskalering fra 25 mg til 300 mg én gang daglig) ble anbefalt dose funnet å være 200 mg én gang daglig. Det primære målet for fase 2 var å vurdere antitumoraktivitet, basert på responsraten vurdert av en uavhengig utredningskomité.
Studielokasjon	Global
Populasjon	BRUIN inkluderte voksne pasienter med MCL som hadde mottatt minst 1 tidligere behandling. Studien inkluderte totalt 164 pasienter med MCL (sikkerhetsanalysepopulasjonen, MSAS), men det primære analysesettet (PAS) for vurderingen av effekt er basert på 90 pasienter som tidligere er behandlet med en BTK-hemmer. Median alder var 70 år, hovedandelen var menn (80 %) og fra Europa (84 %). Én pasient hadde en ECOG-status på 2, 68 % hadde ECOG 0 og 31 % hadde ECOG 1. Pasientene hadde mottatt median 3 tidligere behandlingslinjer (årsak til seponering var progresjon hos 81 % og intoleranse hos 13 % av pasientene). Det var kun 4,4 % av pasientene som tidligere hadde fått CAR-T-behandling. 38,9 % av pasientene hadde ekstranodal infiltrasjon og 26,7 % hadde tumormasse større enn eller lik 5 cm. Simplified MCL International Prognostic Index (sMPII)-score ⁶ var lav hos 22,2 %, middels hos 55,6 % og høy hos 22,2 % av pasientene.
Intervensjon	I fase-1 ble pirtobrutinib administrert oralt med doser fra 25 til 300 mg én gang daglig testet og i fase-2 ble den anbefalte dosen på 200 mg én gang daglig benyttet. Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	NA
Primært endepunkt	Fase 1: Finne maksimum tolerert dose og anbefalt dosering Fase 2: Responsrate (ORR) evaluert av en uavhengig komité
Viktige sekundære endepunkter	Fase 1: Sikkerhet og ORR evaluert av utprøver Fase 2: ORR evaluert av utprøver, responsvarighet, PFS, OS og sikkerhet
Observasjonstid	Ved IA1 var median oppfølgingstid 12 mnd. Ved IA2 var median oppfølgingstid 13 mnd. Ved IA3 var median oppfølgingstid for OS 27,3 mnd.
Datakutt	IA1: 31.01.2022 dette datakuttet er basis for sikkerhetsinformasjonen i dossier IA2: 29.07.2022 datakutt benyttet i EPAR og nyeste publikasjon IA3: 05.05.2023 nyeste datakutt Datakutt for endelig analyse er planlagt 01.01.2028

⁶ MPII - klassifiserer pasienter i tre risikogrupper; lav risiko, intermediær risiko og høy risiko basert på alder, funksjonsstatus, laktat dehydrogenase (LDH)- nivåer og leukocytall. Høy alder, forhøyede LDH-nivåer og dårlig funksjonsstatus korrelerer med dårligere prognose og et forhøyet antall leukocytter indikerer mer aggressiv sykdom.

1.2 Studieresultater

1.2.1 Effekt

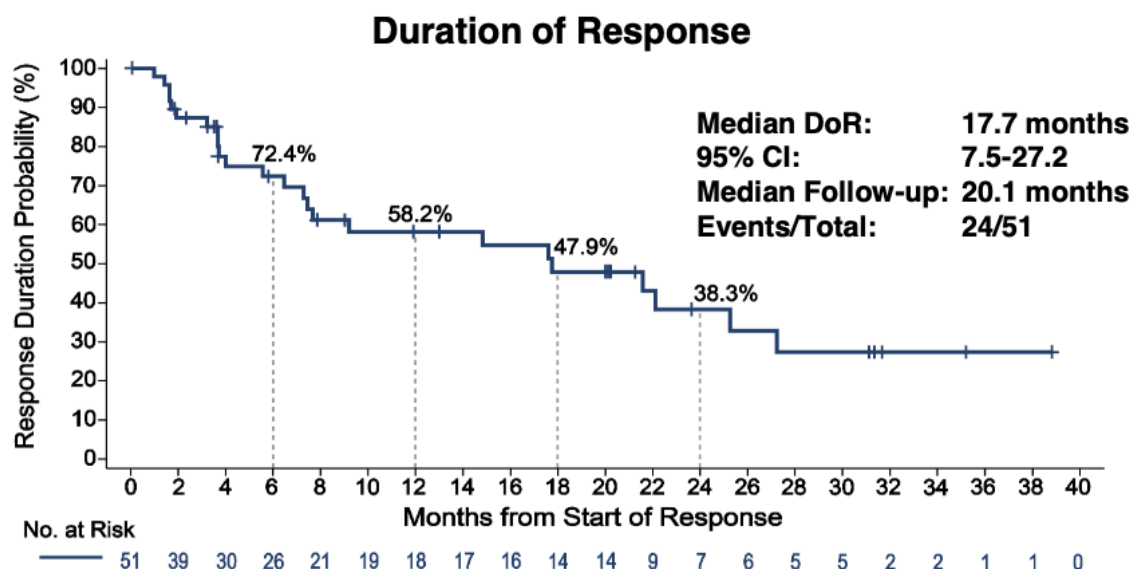
1.2.1.1 Respons

Primæreendepunktet i BRUIN-studien var responsrate (ORR) og ved siste datakutt var median oppfølgingstid for respons 20,1 måneder.

Responsraten for pirtobrutinib var 56,7 % (95 % KI: 45,8 – 67,1) hvorav 19 % fikk komplett respons og median responsvarighet var 17,7 måneder. Resultater for respons er oppsummert i tabellen under og KM-kurven for responsvarighet er vist i Figur 1.

Tabell 2. Resultater for respons fra BRUIN-studien, datakutt 05.05.2023 (kilde: innsendt dokumentasjon)

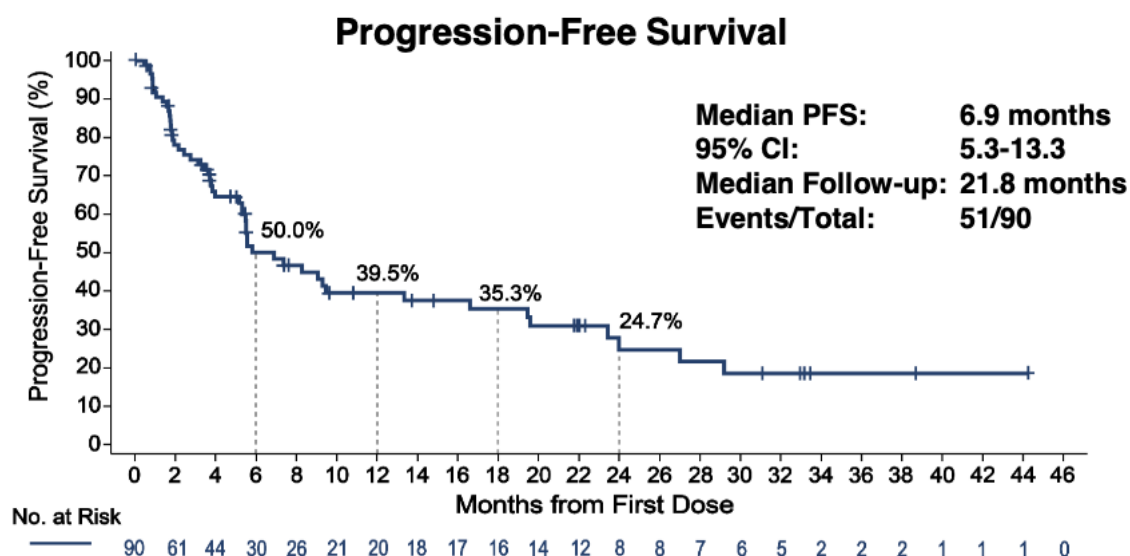
	Pirtobrutinib, n = 90
Responsrate (ORR), % (95 % KI)	56,7 (45,8 – 67,1)
Komplett respons (CR), n (%)	17 (18,9)
Delvis respons (PR), n (%)	34 (37,8)
Median responsvarighet (DOR), måneder (95 % KI)	17,7 (7,5 – 27,2)



Figur 1. Responsvarighet fra BRUIN-studien, datakutt 05.05.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

1.2.1.2 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

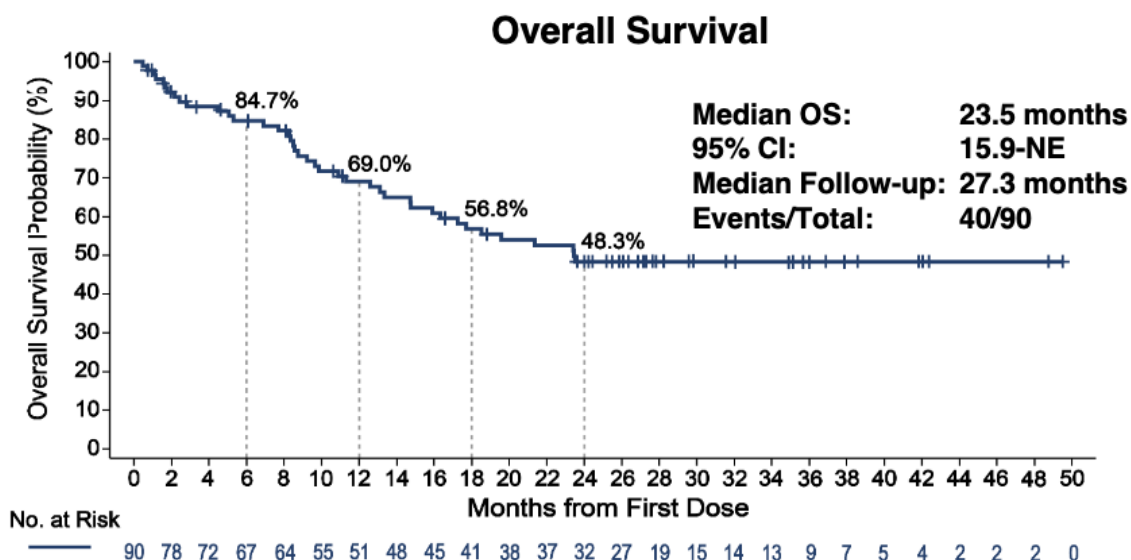
Et viktig sekundærendepunkt i BRUIN-studien var progresjonsfri overlevelse (PFS). Ved siste datakutt var median progresjonsfri overlevelse 6,9 måneder.



Figur 2. KM-data for progresjonsfri overlevelse fra BRUIN-studien, datakutt 05.05.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

1.2.1.3 Totaloverlevelse (OS)

Et annet viktig sekundærendepunkt i BRUIN-studien var totaloverlevelse (OS). Ved siste datakutt, med median oppfølgingstid for OS på 27,3 måneder var median OS 23,5 måneder og andelen pasienter i live ved 24 måneder var 48,3 %.



Figur 3. KM-data for totaloverlevelse fra BRUIN-studien, datakutt 05.05.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

1.2.2 Sikkerhet

Data på sikkerhet for pirtobrutinib er hentet fra BRUIN-studien og sikkerhetspopulasjonen inkluderer alle pasientene som ble inkludert i studien (pasienter med MCL, CLL/SLL, og NHL). Lilly opplyser at sikkerhetsprofilen for pasientene med MCL var sammenlignbar med sikkerhetsprofilen for hele sikkerhetspopulasjonen.

De vanligste bivirkningene uansett grad var fatigue (26,3 %), nøyтроpeni (22,8 %), diaré (22,1 %) og kontusjon (19,0 %).

De vanligste alvorlige (grad ≥ 3) bivirkningene var nøyтроpeni (19,7 %), anemi (7,9 %) og trombocytopeni (6,6 %).

Bivirkninger som medførte dosereduksjon oppsto hos 3,3 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon var nøyтроpeni (1,8 %), fatigue (0,4 %), trombocytopeni (0,3 %), anemi (0,3 %) og utslett (0,3 %).

Bivirkninger som medførte seponering av behandlingen oppsto hos 1,2 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering var nøyтроpeni (0,4 %) og pneumoni (0,3 %).

Alvorlige bivirkninger assosiert med Jaypirca har forekommet hos 11,3 % av pasientene, og de vanligste alvorlige bivirkningene (forekom hos ≥ 1 % av pasientene) var pneumoni (4,7 %), nøyтроpeni (2,2 %), anemi (1,7 %) og urinveisinfeksjon (1,0 %).

Fatale bivirkninger er observert hos 0,3 % av pasientene (2 pasienter) med pneumoni og hos 0,1 % av pasientene (1 pasient) med blødning (6).

Data for sikkerhet kommer fra datakutt i 2022, og få pasienter hadde fått behandling over en lenger periode. En oppdatering har blitt publisert som dokumenterer sikkerheten for pasienter som har stått på behandling i ≥ 12 måneder (7). Artikkelforfatterne konkluderer med at pirtobrutinib viser en gunstig langtids sikkerhetsprofil, at de fleste bivirkningene inntreffer tidlig, og at det er lav forekomst av alvorlige toksisiteter, uten tegn til nye sikkerhetsbekymringer etter 12 måneders kontinuerlig behandling (7).

1.3 Relativ effekt av pirtobrutinib sammenlignet dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene har spilt inn at relevante komparatorregimer i norsk klinisk praksis hovedsakelig vil være kjemoterapi (primært bendamustin-baserte regimer) og lenalidomid i kombinasjon med rituksimab. Det finnes ingen studier som sammenligner pirtobrutinib med disse behandlingsregimene, og det finnes generelt sparsomt med studier som dokumenterer effekten av ulike behandlinger etter BTK-hemmere. De medisinske fagekspertene mener at det kan være aktuelt å se til SCHOLAR-2 studien, en retrospektiv observasjonell «chart review» studie (8) som dokumenterer behandlingserfaringer hos pasienter med R/R MCL etter svikt på BTK-hemmer. I denne studien var lenalidomid-baserte regimer og bendamustin + rituksimab de mest brukte behandlingene etter BTK-hemmere. Pasientene som mottok behandling etter svikt på BTK-hemmer hadde en median OS på 9,7 måneder (95 % KI: 6,3 – 12,7) etter en median oppfølgingstid på 27,3 måneder og estimert andel pasienter i live var 43 % ved 1 år og 27 % ved 2 år.

Dette er betydelig dårligere enn resultatene fra BRUIN-studien, hvor median OS var 23,5 måneder og 48 % av pasientene var i live etter 2 år. Det er imidlertid viktig å merke seg at resultatene fra SCHOLAR-2 ikke kan sammenlignes direkte med BRUIN-studien, da pasientene i BRUIN-studien fremstår som vesentlig mer selekterte enn pasientene i SCHOLAR-2 (8, 9). Pasientene i SCHOLAR-2 studien hadde høyere ECOG-score, høyere MIPI-score, høyere andel pasienter med ekstranodal sykdom, med beinmargsinvolvering og med såkalt «bulky» sykdom. Dette medfører at pasientene i SCHOLAR-2 med høy sannsynlighet har dårligere prognose enn pasientene i BRUIN.

EMA (spesifikt Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) har vurdert effekten av pirtobrutinib opp mot lenalidomid i sin evaluering av om pirtobrutinib skulle beholde sin «orphan drug»-status (4). I tillegg vurderte COMP effekten av pirtobrutinib relativt til temsirolimus og brexu-cel, men disse vurderes ikke av medisinske fageksperter som relevante sammenligningsalternativer i Norge. Temsirolimus brukes ikke i norsk klinisk praksis og brexu-cel vil være et fortrukket alternativ fremfor pirtobrutinib for nært alle pasienter som er egnet for CAR-T.

COMP påpekte at de deskriptive dataene indikerte en høyere responsrate og lengre responsvarighet hos pasienter med R/R MCL behandlet med pirtobrutinib sammenlignet med monoterapi med lenalidomid. I BRUIN-studien var responsraten for pirtobrutinib dobbelt så høy som responsraten for lenalidomid i EMERGE-studien (56,7 % vs. 28 %). Videre var den nedre grensen for 95 % konfidensintervall (KI) for responsraten på 45,8 %, høyere enn både punkttestimatet og den øvre KI-grensen for lenalidomid (95 % KI: 20–36). Imidlertid kunne en signifikant effektfordel ikke fastslås basert på det tilgjengelige datagrunnlaget, som kun omfattet en ujustert, deskriptiv indirekte sammenligning av studiene (4).

De medisinske fageksperterne har påpekt at den aktuelle pasientgruppen hovedsakelig vil bestå av pasienter som enten ikke er egnet for CAR-T-behandling eller som har fått tilbakefall etter slik behandling. Denne gruppen vil sannsynligvis være eldre og ha en høyere sykdomsbyrde enn pasientpopulasjonen generelt. Det er derfor rimelig å anta at effekten av pirtobrutinib kan være noe lavere i denne pasientgruppen sammenlignet med pasientene i BRUIN-studien og den generelle pasientpopulasjonen.

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

En pakke Jaypirca 100 mg, 56 tabletter koster NOK 126 527,70 (maksimal AUP inkludert mva.), jamfør legemiddelsok.no.

Anbefalt dosering er 200 mg (2 tabletter) daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. DMPs beregninger tar utgangspunkt i doseringen som er angitt i preparatomtalen.

Tabell 3. Kostnader (NOK) for en måned og et års behandling med Jaypirca. Maksimal AUP inkludert mva.

	Dosering	Kostnad per pakke (100 mg, 56 tabletter)	Kostnad per måned (30,44 dager)	Legemiddelkostnader per år (365 dager)
Jaypirca	200 mg daglig	126 527,7	137 542	1 649 379

2.2 Budsjettkonsekvenser

Lilly har ikke levert en helseøkonomisk analyse eller budsjettberegninger for Jaypirca og DMP presenterer et svært forenklet estimat for budsjettvirkninger ved en eventuell innføring av Jaypirca, basert på kostnaden for ett års behandling med Jaypirca. DMP har ikke hensyntatt kostnader ved dagens standardbehandling da dette er legemidler som har gått av patent og som dermed er relativt rimelige.

Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Jaypirca

De medisinske fagekspertene vurderer at det er vanskelig å estimere hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med Jaypirca, ettersom det foreløpig foreligger begrenset erfaring med den oppdaterte behandlingsalgoritmen for håndtering av R/R MCL. BTK-hemmere og CAR-T-terapien brexu-cel ble innført sent i 2024, og det er dermed et begrenset antall pasienter som hittil har mottatt behandling med disse legemidlene. Følgelig er det også svært få pasienter som har opplevd tilbakefall under eller etter behandling med disse. Fagekspertene estimerer at det på sikt vil være mellom 20 og 25 pasienter årlig som vil være aktuelle for behandling med pirtobrutinib. De understreker imidlertid at pasientantallet på nåværende tidspunkt er vesentlig lavere, ettersom pasientene først må ha gjennomgått behandling med en kovalent BTK-hemmer og, for en andel av populasjonen, CAR-T-terapi.

Fagekspertene anslår at mellom 5 og 10 pasienter årlig kan være aktuelle i løpet av de nærmeste årene, med en gradvis økning i pasientantallet til mellom 20 og 25 pasienter innen en periode på fem år.

Tabell 4. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Jaypirca dersom Jaypirca blir innført	5	10	15	20	25

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Median behandlingstid for pasientene i BRUIN-studien er oppgitt i EPAR som 5,2 måneder. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet er kun oppgitt for en annen populasjon (sikkerhetspopulasjonen, MSAS) enn den effektdata baserer seg på og ved aktuelt datakutt er det fortsatt 33,5 % av pasientene som fortsatt står på behandling med pirtobrutinib (5). DMP vurderer imidlertid at dersom estimatet for legemiddelkostnader for en gjennomsnittspasient baseres på median behandlingstid fra studien, vil det undervurdere behandlingsvarigheten og de tilhørende kostnadene. Dette skyldes at behandling med Jaypirca gis inntil sykdomsprogresjon (eller uhåndterbar toksisitet), og at Kaplan-Meier-kurven for PFS viser en utflating etter at medianen er nådd. Dette indikerer at en betydelig andel av pasientene fortsetter behandlingen utover median behandlingstid, noe som sannsynligvis gir en gjennomsnittlig behandlingstid som er vesentlig lengre enn medianen.

I fravær av mer presise data, har DMP valgt en pragmatisk tilnærming og estimert legemiddelkostnader basert på ett års behandling med Jaypirca. Dette estimatet er svært forenklet og ment som en illustrativ fremstilling. Kostnadene inkluderer merverdiavgift (mva.)

Tabell 5. Legemiddelutgifter per pasient for Jaypirca, per år etter oppstart på behandling. Maksimal AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Jaypirca	1 649 379	0	0	0	0

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på legemiddelkostnader knyttet til ett års behandling med Jaypirca og inkludert mva. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 4, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 5. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 6. DMP bemerker at de estimerte budsjettvirkningene er svært forenklet og ment som en illustrativ fremstilling.

Tabell 6. Forenklet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Jaypirca til behandling av pasienter med R/R MCL som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Jaypirca blir innført	8 250 000	16 500 000	24 760 000	33 010 000	41 260 000

Referanser

1. Helsedirektoratet. Lymfekreft – handlingsprogram. 2023.
2. Kreftregisteret. Lymfom [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/kreftformer/lymfom/>].
3. Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter - Årsrapport 2023. 2023.
4. European Medicines Agency (EMA). Jaypirca - Orphan maintenance assessment report 2023.
5. European Medicines Agency (EMA). Jaypirca - EPAR - Public assessment report. 2023.
6. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Jaypirca - preparatomtale. 2023.
7. Roeker LE, Coombs CC, Shah NN, Jurczak W, Woyach JA, Cheah CY, et al. Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. *Acta Haematol.* 2024;1-17.
8. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *Br J Haematol.* 2023;202(4):749-59.
9. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023;41(24):3988-97.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 3 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent



Lilly takker for metodevurderingen og for muligheten til å kommentere.

I metodevurderingen ID2023_008 står blant annet følgende (vår gulmarkering) ⁷:

...

DMP har ikke mottatt spesifikke data fra Lilly om forventet behandlingsvarighet for Jaypirca. Median behandlingstid for pasientene i BRUIN-studien er oppgitt i EPAR som 5,2 måneder. DMP vurderer imidlertid at dersom estimatet for legemiddelkostnader for en gjennomsnittspasient baseres på median behandlingstid fra studien, vil det undervurdere behandlingsvarigheten og de tilhørende kostnadene. Dette skyldes at behandling med Jaypirca gis inntil sykdomsprogresjon (eller uhåndterbar toksisitet), og at Kaplan Meier-kurven for PFS viser en utflating etter at medianen er nådd. Dette indikerer at en betydelig andel av pasientene fortsetter behandlingen utover median behandlingstid, noe som sannsynligvis gir en gjennomsnittlig behandlingstid som er vesentlig lengre enn medianen. I fravær av mer presise data har DMP valgt en pragmatisk tilnærming og estimert legemiddelkostnader basert på ett års behandling med Jaypirca. Dette estimatet er svært forenklet og ment som en illustrativ fremstilling. Kostnadene inkluderer merverdiavgift (mva.)

...

Progresjonsfri overlevelse var definert som antall måneder fra første dose pirtobrutinib til det første av enten dokumentert sykdomsprogresjon eller død. (1) Behandlingstid er ikke inkludert i PFS, og behandlingen kan være avsluttet før sykdomsprogresjon eller død. Når DMP har valgt å benytte PFS som surrogatendepunkt for behandlingsvarighet vil det være mest korrekt å benytte median behandlingstid som utgangspunkt for beregning av legemiddelkostnader.

Median behandlingstid i MSAS (Alle pasienter med MCL som var inkludert i Studie 18001 og mottok en eller flere doser av pirtobrutinib monoterapi) og PAS (Primary analysis set) var henholdsvis 4,52- og 5,24 måneder. Gjennomsnittlig behandlingstid i MSAS var 6,75 måneder. (1)

Lilly forventer at forventet behandlingstid som benyttes i DMPs beregninger av legemiddelkostnader baseres på vitenskapelige data (4,52 mnd) og ikke pragmatiske tilnærmeringer (1 år).

- 1) 1. EPAR, Assessment report Jaypirca, International non-proprietary name: pirtobrutinib, Procedure No. EMEA/H/C/005863/0000

Dakota Wiborg-Pritchard

Pricing, Reimbursement and Market Access Manager Norway

Eli Lilly Norge A S,

Innspurten 15,
Postboks 6090 Etterstad,
0601 Oslo
www.lilly.com/no

⁷ DMP har, etter at rapporten gikk til firma for gjennomlesing og utforming av vedlegg, endret avsnittet trukket ut av Lilly i vedlegget ovenfor. DMP har lagt inn setningen under for å tydeliggjøre hvorfor vi ikke har benyttet gjennomsnittsverdien for behandlingsvarighet som Lilly har lagt inn i sitt vedlegg: «Gjennomsnittlig behandlingsvarighet er kun oppgitt for en annen populasjon (sikkerhetspopulasjonen, MSAS) enn den effektdata baserer seg på og ved aktuelt datakutt er det fortsatt 33,5 % av pasientene som fortsatt står på behandling med pirtobrutinib (5)».