

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019\_028

Ibalizumab (Trogarzo) til behandling  
av multiresistent hiv-infeksjon hos  
voksne

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23-12-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte med hensyn til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## SAMMENDRAG

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Trogarzo (ibalizumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Trogarzo til behandling av multiresistent humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon i henhold til bestilling ID2019\_028: «Ibalizumab til behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Theratechnologies. Theratechnologies har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at Trogarzo fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt en oppsummering av forventete kostnader ved bruk av Trogarzo til behandling av hiv-infeksjon i norsk klinisk praksis.

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Trogarzo til behandling av multiresistent hiv-infeksjon. Den generelle kliniske effekten Trogarzo ved behandling av multiresistent hiv-infeksjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Trogarzo er den første monoklonale antistoffbehandlingen som er godkjent til behandling av multiresistent hiv-infeksjon.

### Om sykdom/tilstand

Humant immunsviktvirus (hiv) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. hiv smitter gjennom blod og sekreter. Hiv infiserer immunforsvarsceller som kalles CD4 T-lymfocytter. Når viruset replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen, som igjen infiserer nye celler. Resultatet er en gradvis reduksjon i pasientens nivåer av CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre immunceller utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt. På tross av tilgang på gode behandlingsalternativer, kan likevel enkelte pasienter utvikle resistent hiv-infeksjon. Den vanligste årsaken til resistensutvikling er dårlig medikamentetterlevelse. Ved multiresistent infeksjon har pasientene infeksjon som er resistent mot flere forskjellige virkestoffer eller virkestoffgrupper.

### Pasientgrunnlag

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med er multiresistent hiv-infeksjon svært lite utbredt i Norge. Omtrent 10 pasienter av de totalt ca. 4 500 som lever med hiv-diagnose i Norge kan være aktuelle for behandling med Trogarzo, og det tilkommer maksimalt 0–2 nye aktuelle pasienter hvert år.

### Behandling av multiresistent hiv-infeksjon i norsk klinisk praksis

Dagens behandling av hiv-infeksjon består av livslang peroral tablettbehandling med en kombinasjon av to eller flere antiretrovirale virkestoffer som administreres daglig. Ved initial behandling angir norske faglige retningslinjer at det velges et regime bestående av en integrasehemmer (INSTI) i kombinasjon med to ulike nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI). Ved skifte at ART-regime kan det være

aktuelt med legemidler fra andre virkestoffgrupper, som ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI) og proteasehemmere (PI), sistnevnte i kombinasjon med en booster.

Ved påvist virologisk svikt hos pasienter med hiv-infeksjon, skal det tas prøve til resistensbestemmelse, og legemiddelregimet skal skiftes i henhold til resistensmønsteret. Det nye regimet bør inneholde virkestoff fra en annen klasse som pasientene ikke har benyttet tidligere. I alle tilfeller må legemiddelbehandlingen tilpasses den enkeltes resistensmønster og behandlingshistorikk, med det formål å holde viremien så lav som mulig. Ved utbredt resistens mot flere virkestoffklasser anbefaler norske retningslinjer at virkestoff av gruppen CCR5-hemmer (maraviroc) bør vurderes.

### **Alvorlighet og helsetap**

Ved multiresistent hiv-infeksjon har pasienten økt fare for behandlingssvikt, som i siste instans kan føre til immunsvikt og død. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

### **Effektdokumentasjon**

I den érnarmete fase III-studien TMB-301 ble det observert at administrasjon av én ladingdose Trogarzo kan gi rask, og i mange tilfeller betydelig, reduksjon i virusbelastning hos pasienter med utbredt resistens og høy virusbelastning. Én uke etter første dose ble administrert hadde i alt 33 av 40 (83 %) pasienter i studien oppnådd reduksjon i virusmengde på  $\geq 0,5$  log<sub>10</sub> kopier/ml fra baseline og 24 pasienter (60 %) oppnådd en reduksjon i virusmengde på  $\geq 1,0$  log<sub>10</sub> fra baseline. Etter 25 uker hadde 17 pasienter (43 %) oppnådd full virussuppresjon (<50 hiv RNA-kopier/ml).

I den dobbelblindete, randomiserte, dosefinnende fase II-studien TMB-202 ble to ulike doseringsregimer av Trogarzo undersøkt blant pasienter med høy virusbelastning og redusert følsomhet mot én eller flere virkestoffgrupper. Etter 24 uker med behandling hadde totalt 36,3 % av pasientene i studien (begge doseringsregimer samlet) oppnådd virussuppresjon (<50 kopier/ml).

I begge de ovennevnte studiene ble det observert en klar trend mot at pasientene som var hardest rammet av hiv-infeksjon ved baseline (dvs. de med lave CD4-tall og/eller høy viral belastning) hadde lavere sannsynlighet for å oppnå god virologisk respons.

### **Sikkerhet**

Det kombinerte datasettet fra studiene TMB-301 og TMB-202 viste at bivirkninger ble rapportert hos total 83 % av alle som mottok minst én dose Trogarzo. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 16,3 % av pasientene. 5,9 % av pasientene avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger. De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré (20 %), kvalme, fatigue, feber, svimmelhet, utslett (12,5 % for hver bivirkning), nasofaryngitt, oppkast og lymfadenopati (10 % for hver bivirkning).

## Kostnader

Kostnadene ved behandling med Trogarzo er presentert i tabellen under. I henhold til preparatomtalen skal Trogarzo benyttes i kombinasjon med et peroralt ART-bakgrunnsregime som må tilpasses den enkelte pasient. Legemiddelverket mener kostnadene ved dette bakgrunnsregimet mer eller mindre utlignes av legemiddelkostnadene for et alternativt peroralt ART-regime pasienten ellers ville benyttet. I tabellen under presenteres derfor legemiddelkostnadene kun for Trogarzo, samt administrasjonskostnader for intravenøse infusjoner.

*Behandlingskostnader for Trogarzo, per pasient per år (maks AUP, eks mva).*

| <b>Behandlingskostnader Trogarzo</b>          |                        |
|---|------------------------|
| Legemiddelkostnader Trogarzo                  | kr 1 136 714,29        |
| Administrasjonskostnader, intravenøs infusjon | kr 79 231,07           |
| <b>Totalt</b>                                 | <b>kr 1 215 945,36</b> |

## Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket anslår at de totale budsjettvirkningene for sykehusene ved å ta i bruk Trogarzo ved behandling av multiresistent hiv-infeksjon vil være om lag 18 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## Legemiddelverkets vurdering

De foreliggende kliniske studiene viser at behandling med Trogarzo i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime kan gi rask og betydelig reduksjon i virusbelastning. Det var imidlertid ikke alle pasientene i studien som opplevde betydelig og langvarig effekt av behandlingen, og 10 pasienter (25 %) i studien TMB-301 opplevde virologisk svikt eller virologisk tilbakefall innen uke 25 av studien. 9 av de 10 pasientene fikk da i tillegg dokumentert lavere grad av følsomhet mot Trogarzo enn ved baseline. Videre foreligger det lite data om langtidseffekter ved bruk av Trogarzo, og det er usikkert hvor lenge effekten varer blant de pasientene som opplever god virologisk respons initialt. Preparatomtalen angir ingen konkrete anbefalinger rundt behandlingens lengde utover at seponering bør vurderes dersom behandlende lege fastslår at behandlingen ikke gir noen ytterligere klinisk fordel for pasienten med hensyn til reduksjon av virusmengde. Det er derfor usikkert hvor lenge det vil være aktuelt å opprettholde behandlingen med Trogarzo i klinisk praksis. Dette, i kombinasjon med usikkerhet rundt det estimerte pasientantallet som kan være aktuelle for behandling med Trogarzo i klinisk praksis, fører til at de beregnede budsjettvirkningene ved innføring av Trogarzo er svært usikre.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

|   |    |
|---|----|
| FORORD.....   | 2  |
| SAMMENDRAG.....   | 3  |
| INNHALDSFORTEGNELSE .....   | 6  |
| LOGG .....  | 7  |
| ORDLISTE.....   | 8  |
| 1 BAKGRUNN.....   | 9  |
| 1.1 PROBLEMSTILLING.....  | 9  |
| 1.2 HUMANT IMMUNSVIKTVIRUS (HIV)-INFEKSJON.....                         | 9  |
| 1.2.1 Pasientgrunnlag.....  | 9  |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....                                | 10 |
| 1.4 BEHANDLING AV MULTIRESENT HIV-INFEKSJON.....                        | 11 |
| 1.4.1 Behandling med ibalizumab (Trogarzo).....                         | 11 |
| 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis..... | 11 |
| 1.4.3 Plassering av ibalizumab i behandlingstilbudet.....               | 12 |
| 1.4.4 Komparator.....   | 12 |
| 1.4.5 Behandling med maraviroc (Celsentri) .....                        | 13 |
| 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....                                  | 14 |
| 3 ØKONOMISK ANALYSE .....   | 21 |
| 4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....   | 22 |
| 5 OPPSUMMERING .....  | 23 |
| REFERANSER.....   | 25 |
| VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....                                | 26 |

## LOGG

|   |  |
|---|--|
| <b>Bestilling:</b>  | ID2019_028: Ibalizumab til behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne   |
| <b>Bestillingsordlyd:</b>   | Hurtig metodevurdering med oppsummering av behandlingseffekt, kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ibalizumab til behandling av voksne med multiresistent hiv-1-infeksjon.                            |
| <b>Forslagstiller:</b>  | Statens legemiddelverk   |
| <b>Legemiddelfirma:</b>   | Theratechnologies International  |
| <b>Preparat:</b>  | Trogarzo   |
| <b>Virkestoff:</b>  | Ibalizumab   |
| <b>Indikasjon:</b>  | Trogarzo, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indikert til behandling av voksne med infeksjon med hiv-1 som er resistent mot flere legemidler, og der det ellers er umulig å sette sammen et suppressivt antiviralt regime. |
| <b>ATC-nr:</b>  | J05AX23  |
| <b>Prosess</b>  |  |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket   | 20-02-2019   |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket  | 08-07-2020   |
| Klinikere kontaktet for første gang   | 28-09-2020   |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.  | 23-11-2020   |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon  | N/A  |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket   | N/A  |
| Rapport ferdigstilt:  | 23-12-2020   |
| Saksbehandlingstid:   | 168 dager  |
| Saksutreder:  | Morten Søndena   |
| Kliniske eksperter:   | Bente Magny Bergersen<br>Asbjørn Magnus Køhler Ellingsen   |
| <p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p> |  |

## ORDLISTE

---

|       |  |
|-------|--|
| AIDS  | Ervervet immunsviktsyndrom                     |
| ART   | Antiretroviral behandling                      |
| AUP   | Apotekenes utsalgspris                         |
| FTC   | Emtricitabin                                   |
| HIV   | Humant immunsviktvirus                         |
| I.v.  | Intravenøs                                     |
| INSTI | Integrasehemmer                                |
| LIS   | Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler            |
| MT    | Markedsføringstillatelse                       |
| mva   | Merverdiavgift                                 |
| NNRTI | Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer      |
| NRTI  | Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmer |
| OBR   | Optimalisert bakgrunnsregime                   |
| PI    | Proteasehemmer                                 |
| Q2W   | Hver 2. uke                                    |
| Q4W   | Hver 4. uke                                    |
| TDF   | Tenofovirdisoproksilfumarat                    |



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Trogarzo (ibalizumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Trogarzo til behandling av multiresistent humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon i henhold til bestilling ID2019\_028: «Ibalizumab til behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Theratechnologies. Theratechnologies har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at ibalizumab fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt en oppsummering av forventete kostnader ved bruk av legemidlet ved behandling av hiv-infeksjon i norsk klinisk praksis.

Ibalizumab fikk innvilget europeisk MT for aktuell indikasjon 26.09.2019.

## 1.2 HUMANT IMMUNSVIKTVIRUS (HIV)-INFEKSJON

Humant immunsviktvirus (hiv) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. hiv smitter gjennom blod og sekreter, vanligvis via seksuell kontakt eller fra mor til barn under graviditet. Hiv infiserer T-lymfocytter ved å feste seg primært til CD4-overflatereseptoren, som særlig uttrykkes på aktiverte CD4 T-lymfocytter. Inne i T-lymfocytene vil virus omdanne sitt RNA til DNA, og dette inkorporeres i cellens eget DNA. I infiserte CD4-celler kan hiv da forbli integrert (latent infeksjon), eller være aktivt replikerende. Når hiv replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. Disse virusene vil igjen infisere nye celler, og holde syklusen gående. Resultatet er en gradvis reduksjon i pasientens nivåer av CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre lymfocytter, slik som CD8 T-celler og B-lymfocytter, utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt (1).

I noen tilfeller har pasienten infeksjon med hiv-virus som er resistent mot ett eller flere antiretrovirale legemidler. Dette kan skyldes at pasienten er smittet av virus som allerede var resistent, eller at viruset har utviklet resistensmutasjoner, ofte som følge av dårlig medikamentetterlevelse. Resistens mot et virkestoff innen en gitt virkestoffgruppe resulterer ofte i kryssresistens mot flere virkestoff i samme gruppe. Multiresistent infeksjon foreligger ved utbredt resistens mot virkestoff i flere forskjellige virkestoffgrupper (2).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Siden antall meldte nye tilfeller av hiv i Norge nådde en topp i 2008 med 299 tilfeller, har antall årlige meldte tilfeller i Norge gradvis gått ned til 172 nye tilfeller i 2019 (3). Ifølge Folkehelseinstituttet var det per 2019 beregnet at anslagsvis 4500 personer lever med hiv-infeksjon i Norge (4).

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at multiresistent hiv-infeksjoner er svært lite utbredt i Norge. Ifølge klinikerne kan det være rundt 10 pasienter i Norge som kan være aktuelle for behandling med ibalizumab, og at det tilkommer maksimalt 0–2 nye pasienter hvert år.

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Med dagens antiretrovirale legemiddelbehandling har pasienten generelt gode prognoser, og noe nær tilnærmet normal forventet levetid. Ved multiresistent hiv-infeksjon har pasienten økt fare for behandlingssvikt, som i siste instans kan føre til immunsvikt og død.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

## 1.4 BEHANDLING AV MULTIRESISTENT HIV-INFEKSJON

### 1.4.1 Behandling med ibalizumab (Trogarzo)

- *Indikasjon*

Trogarzo, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indikert til behandling av voksne med infeksjon med hiv-1 som er resistent mot flere legemidler, og der det ellers er umulig å sette sammen et suppressivt antiviralt regime.

- *Virkningsmekanisme*

Ibalizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til CD4-reseptorer på overflaten til en gruppe immunceller kalt T-celler. T-celler er vertscellene som hiv-viruset bruker for å reproducere. Ved å binde til og blokkere CD4-reseptorene, hindrer ibalizumab hiv-viruset fra å entre T-cellen, som fører til redusert spredning av infeksjonen.

- *Dosering*

Ibalizumab skal administreres som intravenøs infusjon. Anbefalt dose av ibalizumab er én enkelt startdose på 2000 mg etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 800 mg annenhver uke. Hvis behandlende lege fastslår at behandlingen ikke gir noen ytterligere klinisk fordel for pasienten med hensyn til reduksjon av virusmengde, bør seponering av ibalizumab vurderes.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med ibalizumab er utslett, diaré, svimmelhet, hodepine, kvalme, oppkast og utmattethet.

For ytterligere informasjon se preparatomtalen til Trogarzo (5).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Infeksjon med hiv var tidligere en dødelig tilstand. Ubehandlet er forløpstiden til immunsvikt svært varierende, men dødeligheten ved fullt utviklet AIDS er ca. 80 % etter 2 år og 100 % etter 5 år. Etter at effektive kombinasjoner av antiretroviral terapi (ART) ble introdusert, har infeksjonen gått over til, i de fleste tilfeller, å være en kronisk sykdom. Med dagens behandling oppnår over 90 % av pasientene varig legemiddelkontroll av hiv-replikasjonen, påfølgende immunologisk rekonstitusjon tilstrekkelig for god helse, og noe nær normale livsutsikter. Behandlingen er livslang og har som formål å holde virusnivåene i blodet lave (hiv-RNA <500 kopier/ml etter 12 uker og <50 kopier/ml etter 24 uker) og CD4-nivået i blodet høyt, og dermed forhindre at infeksjonen fører til ervervet immunsvikt (AIDS). God etterlevelse av legemiddelbehandlingen er avgjørende for å unngå resistensutvikling og terapivikt. Optimal legemiddelbehandling mot hiv fører til en betydelig reduksjon i sykkelighet og dødelighet for hiv-pasienter. Effektiv behandling stopper dessuten i praksis videre smitte (1, 6).

I norske faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv anbefales det at alle pasienter med påvist hiv-infeksjon tilbys ART, uavhengig av CD4-tall. For å holde den virale belastningen lav og redusere faren for resistensutvikling, består behandlingen alltid av en kombinasjon av flere ulike virkestoffer. Ved initialterapi hos behandlingsnaive pasienter er førstevalget en integrasehemmer (INSTI), fortrinnsvis

dolutegravir eller biktegravir, i kombinasjon med 2 ulike nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI). Sekundært velges et ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)- eller proteasehemmer (PI)-basert regime, sistnevnte forsterket med en booster (kobicistat eller ritonavir). NNRTI- og PI-baserte regimer gis også vanligvis i kombinasjon med 2 ulike NRTI. Gitt en rekke forutsetninger, kan det også være aktuelt med et tokomponentregime bestående av en INSTI (dolutegravir) i kombinasjon med en NRTI (lamivudin) (6).

På tross av tilgang på gode behandlingsalternativer, kan likevel enkelte pasienter utvikle resistent hiv-infeksjon. Den vanligste årsaken til resistensutvikling er dårlig medikamentetterlevelse, ettersom dette fører til suboptimale medikamentkonsentrasjoner i blodet som kan gi en replikativ fordel til virus med visse mutasjoner. I retningslinjene er virologisk svikt definert som minst 2 målinger med hiv-RNA >50 kopier/ml 6 måneder etter initiering av behandling hos naive, eller etter skifte av regime hos erfarne. Ved hiv-RNA >500 kopier/ml skal det tas prøve til resistensbestemmelse, og ART-regime skal skiftes i henhold til resistensmønster. Det nye ART-regimet bør inneholde virkestoff fra en klasse pasientene ikke har benyttet tidligere. Ved utbredt resistens mot flere virkestoffklasser anbefaler retningslinjene at virkestoff av gruppen CCR5-hemmer (maraviroc) bør vurderes (6). Bruk av CCR5-hemmer forutsetter imidlertid at pasienten er infisert med et CCR5-tropisk virus, og er således ikke aktuelt for alle pasienter (se kapittel 1.4.5). Ved multiresistent infeksjon forteller klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med at behandlingen i alle tilfelle må individuelt tilpasses den enkelte pasients resistensmønster og behandlingshistorikk, med det formål å holde viremien så lav som mulig.

#### **LIS-anbud**

Det foreligger et LIS-anbud, med anbefalinger for antiretroviral behandling av hiv i perioden 01.12.2019–30.11.2021. Anbefalingene er basert på gjeldende behandlingsretningslinjer, og anbefalte førstelinjebehandlingsregimer omfatter derfor kun integrasehemmerbaserte trekomponentregimer, rangert etter pris. Tokomponentregimer, regimer basert på andre virkestoffer, og regimer som ikke er godkjent til bruk av behandlingsnaive pasienter er i henhold til anbefalingene aktuelle for pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke noen av de anbefalte førstelinjebehandlingsregimene (7).

#### **1.4.3 Plassering av ibalizumab i behandlingstilbudet**

Ibalizumab er det eneste legemidlet på markedet i Norge som er spesifikt godkjent til behandling av pasienter med multiresistent hiv-infeksjon. Ibalizumab er således ikke aktuell for rangering blant anbefalte førstelinjebehandlinger i LIS-anbudet. I henhold til godkjent indikasjon er ibalizumab kun aktuelt som et sistelinjealternativ for pasienter med multiresistent infeksjon hvor det ellers ikke er mulig å sette sammen et suppressivt ART-regime.

#### **1.4.4 Komparator**

Behandling av multiresistent hiv-infeksjon må alltid tilpasses individuelt til hver pasient. Behandlingen kan derfor bestå av et svært høyt antall individuelt tilpassede virkestoffkombinasjoner. Ved behandling

av multiresistent infeksjon kan det også være aktuelt med regimer bestående av kombinasjoner av flere virkestoffer enn ved ordinær behandling av hiv-infeksjon.

I henhold til gjeldende behandlingsanbefalinger bør ART-regime som inkluderer virkestoffet maraviroc vurderes hos pasienter med hiv-infeksjon med utbredt resistens, dersom CCR5-tropisk virus kan påvises. En innføring av ibalizumab kan muligens i noen grad fortrenge bruk av maraviroc blant nye pasienter med multiresistent infeksjon, eventuelt også bruken blant pasienter som på tross av maraviroc ikke oppnår virussuppresjon. Klinikere forteller imidlertid at det er liten grunn til å anta at pasienter som har oppnådd adekvat viruskontroll med maraviroc vil skifte over til behandling med ibalizumab dersom dette blir tilgjengelig i norsk klinisk praksis.

#### 1.4.5 Behandling med maraviroc (Celsentri)

- *Indikasjon*  
Indisert til behandlingserfarne voksne, ungdom og barn  $\geq 2$  år og som veier  $\geq 10$  kg med påvist kun CCR5-tropisk hiv-1 i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.
- *Virkningsmekanisme*  
Maraviroc er en CCR5-antagonist. Utøver effekt ved å binde seg til CCR5-reseptoren på overflaten til cellene som hiv-viruset infiserer. Dette hindrer CCR5-tropiske hiv-virus fra å binde seg til reseptoren, som igjen hindrer at viruset kan tre inn i cellen. Maraviroc har ikke effekt mot hiv-virus som ikke er CCR5-tropiske, eller de som kan binde seg til både CCR5 og CXCR4.
- *Dosering*  
Før bruk må det bekreftes at kun CCR5-tropisk hiv-1 er påvisbar (dvs. at CXCR4 eller dobbelt/blandet tropisk virus ikke er påvist). Anbefalt dose er 150 mg, 300 mg eller 600 mg 2 ganger daglig avhengig av interaksjoner med samtidig administrert annen antiretroviral behandling og andre legemidler.
- *Bivirkninger*  
De vanligste bivirkningene ved behandling med maraviroc er kvalme, diaré, fatigue og hodepine.

For ytterligere informasjon se preparatomtalen til Celsentri (8).

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Det viktigste kliniske dokumentasjonsgrunnlaget under MT-prosessen for ibalizumab var den énarmete, åpne fase III-studien TMB-301 og den dobbelblindete, randomiserte fase IIb dosefinnende studien TMB-202. Data fra fase IIa-studien TNX-355.03 og forlengelsesstudien TMB-311 ble brukt som støttende dokumentasjon i MT-utredningen.

Til denne metodevurderingen har Theratechnologies levert dokumentasjon fra alle de fire ovennevnte studiene (Tabell 1).

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier.

| Studie              | TMB-301 (9)  | TMB-202   | TMB-311  | TNX-355.03  |
|---------------------|--|---|--|---|
| <b>Design</b>       | Fase III, énarmet, åpen studie   | Fase IIb, dobbelblindet, randomisert, dosefinnende studie   | Fase III forlengelsesstudie av TMB-301 og TMB-202  | Fase IIa, dobbelblindet, randomisert, dose-responsstudie  |
| <b>Populasjon</b>   | Voksne pasienter med viral belastning >1000 kopier/ml som har mottatt ART i minst 6 måneder før screening, med resistens mot minst ett legemiddel i minst tre ulike grupper (n=40) | Voksne pasienter med viral belastning >1000 kopier/ml, med redusert følsomhet mot minst ett virkestoff i gruppene NRTI, NNRTI og PI (n=113) | <u>Kohort 1</u> : Pasienter fra TMB-301 og TMB-202 (n=41)<br><u>Kohort 2</u> : Ibalizumab-naive voksne pasienter med viral belastning >1000 kopier/ml som har mottatt ART i minst 6 måneder før screening, med resistens mot minst ett legemiddel i minst tre ulike grupper (n=38) | Voksne pasienter med behandlingserfaring med virkestoff fra tre ulike grupper og sviktende effekt på nåværende ART-regime (n=80)  |
| <b>Intervensjon</b> | Dag 0–6: pasientens nåværende ART<br>Dag 7–13: I.v. bolus ibalizumab 2000 mg på dag 7 + nåværende ART<br>Dag 14–uke 25: I.v. ibalizumab 800mg hver Q2W + OBR                       | Gruppe 1: Ibalizumab 800 mg Q2W + OBR<br><br>Gruppe 2: Ibalizumab 2000 mg Q4W + OBR   | <u>Kohort 1</u> : Fortsette sitt behandlingsregimet med ibalizumab + OBR fra TMB-301 eller TMB-202<br><u>Kohort 2</u> : Ibalizumab 800 mg Q2W + OBR  | <u>Gruppe 1</u> : Alternere mellom i.v. infusjoner ibalizumab 15 mg/kg og placebo ukentlig i 8 uker, deretter ibalizumab i.v. Q2W + OBR<br><u>Gruppe 2</u> : Ibalizumab 10 mg/kg i.v. ukentlig i 8 uker, deretter Q2W + OBR |
| <b>Komparator</b>   | N/A  | N/A   | N/A  | Placebo i.v. ukentlig i 8 uker, deretter placebo Q2W + OBR  |

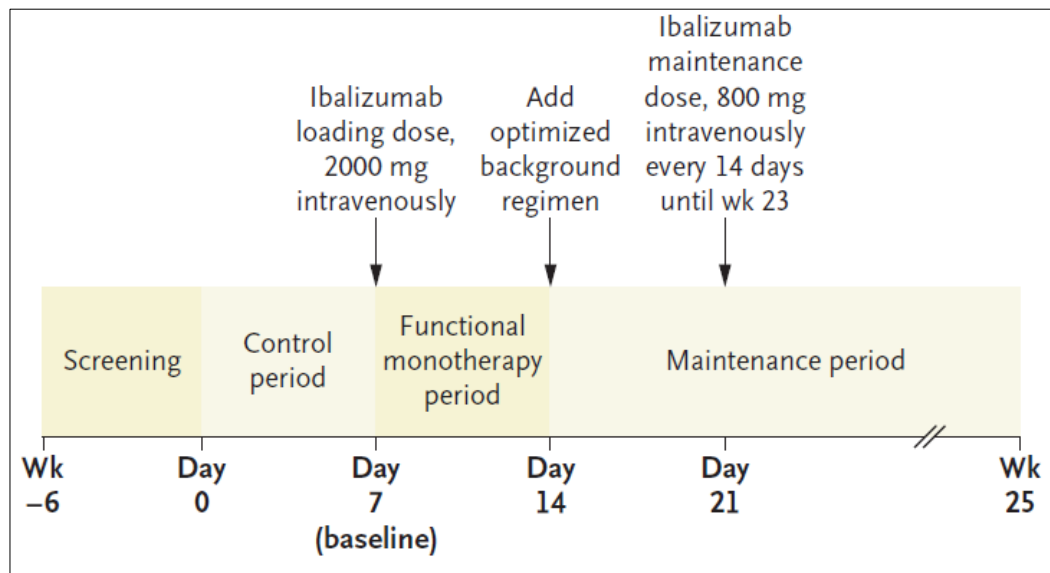
|                             |  |  |  |   |
|-----------------------------|--|--|--|---|
| <b>Primære utfallsmål</b>   | Andel som oppnådde reduksjon i viral belastning på minst 0,5 log <sub>10</sub> kopier/ml fra baseline til dag 14   | Andel med viral belastning <50 kopier/ml ved uke 24.   | Sikkerhet og tolerabilitet; andel i kohort 2 som oppnår reduksjon i viral belastning på minst 0,5log <sub>10</sub> fra baseline til dag 7  | Gjennomsnittlig endring i viral belastning ved uke 24 |
| <b>Sekundære utfallsmål</b> | Endring i viral belastning på dag 14; andel med reduksjon i viral belastning på minst 0,5 log <sub>10</sub> eller minst 1,0 log <sub>10</sub> ved uke 25; andel med <50 kopier/ml eller <200 kopier/ml ved uke 25. | Gjennomsnittlig endring i viral belastning fra baseline til uke 24; andel med viral belastning <200 kopier/ml eller <400 kopier/ml ved uke 24; andel med reduksjon på minst 0,5 log <sub>10</sub> eller minst 1,0 log <sub>10</sub> i viral belastning ved uke 24. | HIV-resistens; <u>Kohort 2</u> : andel med viral belastning <50 kopier/ml eller <400 kopier/ml ved uke 48; andel med reduksjon på minst 0,5 log <sub>10</sub> eller minst 1,0 log <sub>10</sub> i viral belastning ved uke 48. |   |

*I.v.=intravenøs; OBR=optimalisert bakgrunnsregime; Q2W=hver 2. uke; Q4W=Hver 4. uke*

### TMB-301

TMB-301 var en fase III, énarmet, åpen studie som evaluerte effekt og sikkerhet av ibalizumab til behandling av behandlingserfarne voksne pasienter med multiresistent hiv-infeksjon. Studien inkluderte voksne pasienter som hadde viral belastning >1000 kopier/ml mens de mottok ART de siste 8 ukene før screening. Pasientene måtte i tillegg ha stått på ART i minst 6 måneder før screening, og ha dokumentert fenotypisk eller genotypisk resistens mot minst ett legemiddel i minst tre ulike virkestoffgrupper.

Studien ble gjennomført over tre perioder (Figur 1). Under kontrollperioden (dag 0–6) ble pasienten overvåket mens de fortsatte på sitt daværende ART-regime. Under den funksjonelle monoterapiperioden (dag 7–13) fikk pasientene en intravenøs bolus med ibalizumab 2000mg ved baseline (dag 7) mens de opprettholdt sitt pågående ART-regime. Under vedlikeholdsperioden (dag 14–uke 25) påbegynte pasientene sitt optimaliserte bakgrunnsregime (OBR) og mottok en intravenøs dose ibalizumab 800 mg hver 2. uke (Q2W). Pasientenes bakgrunnsregime ble optimalisert på bakgrunn av pasientenes individuelle behandlingshistorikk og resistensundersøkelser, og måtte inkludere minst ett aktivt ART.



Figur 1: Studiedesign i TMB-301 (9).

Totalt 40 pasienter mottok minst én dose ibalizumab i studien. Median alder blant deltakerne var 53 år, 85 % var menn, og median varighet på hiv-infeksjonen var 23 år. Pasientene hadde tidligere mottatt median 10 ulike antiretrovirale legemidler. Gjennomsnittlig viral belastning ved baseline var  $4,5 \log_{10}^1$  kopier/ml. 85 % av pasientene hadde dokumentert resistens mot alle virkestoff i minst én virkestoffgruppe, 73 % hadde dokumentert resistens mot alle virkestoff i minst to virkestoffgrupper, 50 % hadde resistens mot alle virkestoff i minst tre grupper, og 33 % hadde resistens mot alle virkestoff i fire virkestoffgrupper. Det var mest utbredt resistens mot virkestoff fra gruppene NRTI, NNRTI og PI, hvor henholdsvis 65 %, 65 % og 63 % av deltakerne var resistent mot alle virkestoff i disse gruppene.

Av de 40 pasientene som mottok minst én dose ibalizumab, fullførte 31 av dem alle planlagte studievisitter. Av de 9 pasientene som ikke fullførte studien, var det 4 som døde av årsaker som ikke ble vurdert å være behandlingsrelaterte og én som avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger. De resterende som ikke fullførte studien var på grunn av tilbaketrukket samtykke, tapt til oppfølging, mangelfull etterlevelse til studieplanen, samt én pasient som ble besluttet tatt ut av studien av legen sin.

### Resultater

Det primære endepunktet i studien var andel pasienter som oppnådde en reduksjon i viral belastning på minst  $0,5 \log_{10}^2$  fra baseline til dag 14, dvs. 7 dager etter administrasjon av laddningsdosen med

<sup>1</sup> Ca. 31 600 kopier/ml

<sup>2</sup> Tilsvarende en relativ reduksjon på minst ca. 66 % fra baseline.



ibalizumab. På dag 14 hadde i alt 33 av 40 (83 %) pasienter oppnådd reduksjon i virusmengde på  $\geq 0,5 \log_{10}$ . På dag 6 av studien, dvs. dagen før første dose ibalizumab ble administrert hadde én pasient (3 %) som hadde iverksatt OBR prematurt oppnådd samme reduksjon i virusbelastning. Resultatene for det primære endepunktet er oppsummert i Tabell 2. Ved uke 25 var andelen med reduksjon i viral belastning fra baseline på  $\geq 0,5 \log_{10}$  sunket til 63 % (25 pasienter).

Tabell 2: Andel forsøkspersoner som oppnådde reduksjon i virusmengde på  $\geq 0,5 \log_{10}$  ved slutten av kontrollperioden og den funksjonelle monoterapiperioden (5).

|                                    | <b>Andelen forsøkspersoner som oppnådde en reduksjon i virusmengde på <math>\geq 0.5 \log_{10}</math></b><br><b>N=40</b> | <b>95 % KI*</b> |
|------------------------------------|--|-----------------|
| Endt kontrollperiode               | 1/40 (3 %)   | 0,06 %, 13 %    |
| Endt funksjonell monoterapiperiode | 33/40 (83 %)**   | 67 %, 93 %      |

\*nøyaktig 95 % konfidensintervall

\*\*  $p < 0,0001$  basert på McNemars test ved sammenligning av andelen forsøkspersoner som oppnår en reduksjon i virusmengde på  $\geq 0.5 \log_{10}$  ved slutten av kontrollperioden og den funksjonelle monoterapiperioden.

På dag 14 hadde 24 pasienter (60 %) oppnådd en reduksjon i virusmengde på  $\geq 1,0 \log_{10}^3$  fra baseline. Etter 25 uker hadde 55 % av pasientene en reduksjon i virusmengde på  $\geq 1,0 \log_{10}$ , og 48 % hadde en reduksjon i virusmengde på  $\geq 2 \log_{10}^4$  fra baseline. En økning i gjennomsnittlig antall CD4+ T-celler på 63 celler/mm<sup>3</sup> ble observert fra baseline til uke 25. På dette tidspunktet hadde 17 pasienter (43 %) oppnådd viral belastning  $< 50$  hiv RNA-kopier/ml, og 20 pasienter (50 %) hadde  $< 200$  kopier/ml. Det ble observert at pasienter med CD4-tall  $< 50$  celler/ $\mu$ l ved baseline hadde mindre sannsynlighet for å oppnå hiv-1 RNA på  $< 200$  kopier/ml (eller  $< 50$  kopier/ml) enn pasienter med  $> 50$  celler/ $\mu$ l. Virologiske utfall ved uke 25 er oppsummert i Tabell 3.

<sup>3</sup> Tilsvarende en relativ reduksjon på minst 90 % fra baseline.

<sup>4</sup> Tilsvarende en relativ reduksjon på minst 99 % fra baseline.

Tabell 3: Virologiske utfall ved uke 25 i TMB-301 (5).

|  | Antall forsøkspersoner som oppnår < 50 hiv-1 RNA-kopier/ml (n/N) | Antall forsøkspersoner som oppnår < 200 hiv-1 RNA-kopier/ml (n/N) |
|--|--|---|
| Virologisk respons                         | 17/40 (43 %)   | 20/40 (50 %)  |
| CD4-celletelling (celler/mm <sup>3</sup> ) |  |   |
| < 50                                       | 3/17 (18 %)  | 4/17 (24 %)   |
| 50-200                                     | 6/10 (60 %)  | 7/10 (70 %)   |
| > 200                                      | 8/13 (62 %)  | 9/13 (69 %)   |
| Hiv-RNA (kopier/ml)                        |  |   |
| < 100 000                                  | 16/33 (48 %)   | 19/33 (58 %)  |
| ≥ 100 000                                  | 1/7 (14 %)   | 1/7 (14 %)  |
| Resistens                                  |  |   |
| Med INSTI-resistens                        | 11/27 (41 %)   | 12/27 (44 %)  |
| Uten INSTI-resistens                       | 6/13 (46 %)  | 8/13 (62 %)   |
| OSS  |  |   |
| 0  | 1/5 (20 %)   | 1/5 (20 %)  |
| 1  | 5/12 (42 %)  | 6/12 (50 %)   |
| 2  | 9/18 (50 %)  | 11/18 (61 %)  |
| 3  | 1/3 (33 %)   | 1/3 (33 %)  |
| 4  | 1/2 (50 %)   | 1/2 (50 %)  |

\* OSS indikerer antall fullstendig aktive legemidler i en forsøkspersons optimerte bakgrunnsregime (OBR – Optimized Background Regimen), basert på både nåværende og tilgjengelig historikk med testresultater for resistens. Det var påkrevd å påvise legemiddelmottakelighet ved hjelp av både genotypiske og fenotypiske tester, der det var teknisk mulig å teste med bruk av begge metoder. For eksempel, indikerte en OSS på 2 at isolat testen for hiv-1 var fullstendig mottakelig overfor to legemidler i OBR.

Ved uke 25 hadde 7 pasienter (18 %) opplevd virologisk svikt, definert som to påfølgende målinger etter dag 14 som viste at reduksjonen i viral belastning fra baseline var mindre enn 0,5 log<sub>10</sub> kopier/ml. Ytterligere tre pasienter (7,5 %) hadde opplevd virologisk tilbakefall, definert som en økning på minst 1,0 log<sub>10</sub> kopier/ml fra nadirverdi<sup>5</sup>. Blant de 10 pasientene med virologisk svikt eller virologisk tilbakefall ble det observert enn lavere grad av følsomhet mot ibalizumab sammenlignet med baseline.

### TMB-202

TMB-202 var en fase IIb dobbelblindet, randomisert, dosefinnende studie. Studien inkluderte voksne behandlingserfarne pasienter med hiv-infeksjon med >1000 kopier hiv-RNA/ML og med dokumentert redusert følsomhet mot minst én NRTI, NNRTI og PI. I alt 113 pasienter ble randomisert 1:1 til å motta enten ibalizumab 800 mg Q2W eller ibalizumab 2000 mg Q4W. I begge studiegruppene ble ibalizumab

<sup>5</sup> Pasientens laveste antall kopier/ml målt i løpet av studieperioden.

kombinert med OBR. Av de inkluderte pasientene var 89 % menn, gjennomsnittsalderen var 48 år og median varighet på hiv-infeksjonen var 17 år.

Blant de 113 randomiserte pasientene var det totalt 17 pasienter i begge armer som ikke fullførte studien. Årsakene til at de ikke fullførte inkluderte av de var tapt i oppfølgingen (6 pasienter), tilbaketrasket samtykke (4 pasienter), utprøver beslutning (3 pasienter), protokollbrudd (2 pasienter) og dødsfall (2 pasienter).

### *Resultater*

Det primære endepunktet i studien var andel pasienter med hiv RNA <50 kopier/ml ved uke 24. Resultatene fra studien viste at totalt 36,3 % av pasientene i begge armer nådde det primære utfallsmålet, og andelen pasienter med hiv RNA <50 kopier/ml var høyere i Q2W-armen (44,1 %) sammenlignet med Q4W-armen (27,8 %). Forskjellen mellom armene var ikke statistisk signifikant ( $p=0,160$ ).

Tilsvarende som i TMB-301 ble det observert en klar trend mot at pasientene som var hardest rammet av hiv-infeksjon ved baseline (dvs. de med lave CD4-tall og/eller høy viral belastning) hadde lavere sannsynlighet for å oppnå god virologisk respons. Virologisk svikt ble observert hos 12 pasienter (20,3 %) i Q2W-armen og hos 13 pasienter (24,1 %) i Q4W-armen.

Farmakokinetiske analyser fra TMB-202 viste at ibalizumab-doser på 2000 mg ga hurtigere maksimal legemiddeleksponering, og at doser på 800 mg Q2W ga mer stabil legemiddeleksponering over studieperioden. På dette grunnlaget ble metningsdose på 2000 mg etterfulgt av 800 mg valgt som dosering i studien TMB-301, som igjen førte til at dette er godkjent dosering i preparatomtalen.

### TNX-355.03

Dette var en fase IIa, dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert 3-armet dose-responsstudie av effekt og sikkerhet, utført på 82 behandlingserfarne pasienter med hiv-infeksjon som ikke responderte på eller nylig ikke hadde respondert på ART. Pasientene ble randomisert til å få OBR pluss ett av følgende regimer: alternering av infusjoner på 15 mg/kg ibalizumab og placebo ukentlig i 8 uker (9 doser), deretter ibalizumab 15 mg/kg Q2W (A-armen); ibalizumab 10 mg/kg ukentlig i 8 uker (9 doser), deretter Q2W (B-armen); eller ukentlige infusjoner med placebo i 8 uker (9 doser), deretter placebo Q2W. Ved uke 16 hadde pasienter i placebo-armen som opplevde virologisk svikt muligheten til å få 15 mg/kg åpen ibalizumab annenhver uke og/eller bytte over til en ny OBR. Pasienter i arm A og arm B som opplevde virologisk svikt hadde muligheten til å bytte over til en ny OBR.

### *Resultater*

Det primære endepunktet i studien var gjennomsnittlig reduksjon i viral belastning. Ved uke 16, dvs. før pasientene i placebo-armen fikk muligheten til å bytte over til 15 mg/kg dose ibalizumab annenhver uke

og/eller bytte OBR for alle pasienter, var gjennomsnittlig reduksjon i virusmengde  $1.07 \log_{10}$  kopier/ml i arm A,  $1.33 \log_{10}$  kopier/ml i arm B og  $0.26 \log_{10}$  kopier/ml i placebo-armen ( $p=0,002$  vs Arm A,  $p< 0,001$  vs Arm B).

### TMB-311

Dette var en studie som undersøkte effekt og sikkerhet av ibalizumab + OBR hos behandlingserfarne pasienter med hiv-infeksjon. Studien bestod av to kohorter. Kohort 1 omfattet pasienter fra studiene TMB-301 og TMB-202 som fikk videreført sitt behandlingsregime fra sine respektive studier. Kohort 2 bestod av ibalizumab-naive pasienter.

Data fra kohort 1 viste at 18 av 27 pasienter som kom fra TMB-301 hadde oppnådd reduksjon fra i viral belastning fra baseline på  $\geq 0,5 \log_{10}$  kopier/ml etter 48 uker i TMB-311 (dvs. etter totalt 96 uker med ibalizumab-behandling), og 16 av disse pasientene hadde oppnådd virologisk suppresjon. Data fra kohort 2 er p.t. ikke tilgjengelig.

### Sikkerhet

Det kombinerte datasettet fra studiene TMB-301 og TMB-202 viste at bivirkninger ble rapportert hos total 83 % av alle som mottok minst én dose ibalizumab. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 16,3 % av pasientene. 5,9 % av pasientene avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger. Totalt 6 pasienter døde i løpet av behandlingen, men ingen av dødsfallene ble ansett som behandlingsrelaterte.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré (20 %), kvalme, fatigue, feber, svimmelhet, utslett (12,5 % for hver bivirkning), nasofaryngitt, oppkast og lymfadenopati (10 % for hver bivirkning). I TMB-301 ble AIDS-definerende bivirkninger observert hos 4 pasienter (10 %).

### 3 ØKONOMISK ANALYSE

I henhold til gjeldende bestilling har Theratechnologies levert en oppsummering av kostnader ved behandling med ibalizumab. I den innsendte kostnadsoppsummeringen er legemiddelkostnadene for ibalizumab i kombinasjon med et bakgrunnsregime bestående av NRTIene emtricitabin (FTC) og tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) sammenlignet med et ART-regime bestående av maraviroc, FTC og TDF.

Hos pasienter med utbredt resistens må legemiddelbehandlingen tilpasses den enkeltes behandlingshistorikk og resistensmønster. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter også at et betydelig antall ulike legemiddelkombinasjoner kan være aktuelle som bakgrunnsregime ved behandling med ibalizumab. Tilsvarende gjelder også for dagens pasienter med utbredt resistens som mottar peroral ART. Legemiddelverket mener derfor det er hensiktsmessig å gå ut fra at legemiddelkostnadene for det optimaliserte bakgrunnsregimet ved behandling med ibalizumab mer eller mindre utlignes av legemiddelkostnadene for et alternativt peroralt ART-regime. Eventuelle mindre forskjeller mellom disse regimene har uansett svært liten innvirkning på den totale kostnadsforskjellen mellom behandling med ibalizumab og alternativt ART-regime, ettersom legemiddelkostnadene for ibalizumab er av en betydelig størrelse. I tabellen under presenteres derfor legemiddelkostnadene for kun ibalizumab. Legemiddelverket har i tillegg inkludert kostnader forbundet med administrasjon av intravenøse infusjoner, i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

#### Resultat

Årskostnaden for behandling med ibalizumab er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Behandlingskostnader ibalizumab, per pasient per år (maks AUP, eks mva).

| Behandlingskostnader ibalizumab               |                        |
|---|------------------------|
| Legemiddelkostnader ibalizumab                | kr 1 136 714,29        |
| Administrasjonskostnader, intravenøs infusjon | kr 79 231,07           |
| <b>Totalt</b>                                 | <b>kr 1 215 945,36</b> |

Beregningene i tabellen over tar utgangspunkt i administrering av ibalizumab ved vedlikeholdsdoser på 800 mg hver 2. uke, i henhold til preparatomtalen. Behandling med ibalizumab skal innledes med en ladningsdose på 2000 mg. Dette fører til at legemiddelkostnaden det første behandlingsåret er ca. 65 000 NOK (maks AUP, eks mva) høyere per pasient enn det som vises i Tabell 4.

## 4 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Ifølge kliniske eksperter er tilfeller av multiresistent hiv-infeksjon der det ikke mulig å sette sammen et suppressivt antiviralt regime svært sjeldne i Norge. For å være aktuelle for behandling med ibalizumab må pasienten i tillegg være i stand til å møte opp på sykehuset for å motta intravenøs infusjon hver 2. uke, som kan ytterligere begrense antall aktuelle pasienter. Klinikerne estimerer at om lag 10 av dagens pasienter med hiv-infeksjon kan være aktuelle for behandling med ibalizumab, og at det tilkommer 0–2 nye pasienter hvert år. I budsjettberegningene under har Legemiddelverket derfor lagt til grunn at 10 pasienter starter behandling med ibalizumab i år 1, og at 1 nye pasient starter behandling med ibalizumab hvert år. Legemiddelverket vil poengtere at tallfestingen av antall pasienter som kan være aktuelle for ibalizumab er heftet med stor usikkerhet.

Et annet sentralt usikkerhetsmoment i budsjettberegningene er hvor lenge det er sannsynlig at pasienter vil bli stående på behandling med ibalizumab. Basert på data fra de kliniske studiene oppsummert i kapittel 2 virker det lite sannsynlig at samtlige pasienter som initierer behandling med ibalizumab vil bli stående på dette over lengre tid. Årsaker til at behandlingen avsluttes kan omfatte blant annet bivirkninger, utilstrekkelig behandlingseffekt, virologisk svikt/virologisk tilbakefall, tap av følsomhet mot ibalizumab over tid, og død. I budsjettberegningene under tas det derfor utgangspunkt i at 25 % av alle nye pasienter avslutter behandlingen etter ett år, basert på andelen pasienter i TMB-301 som opplevde virologisk svikt og virologisk tilbakefall i løpet av studieperioden. Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter også at virologisk svikt/tilbakefall under behandling i klinisk praksis sannsynligvis vil føre til at behandlingen avsluttes. De resterende pasientene i analysen vil bli værende på behandling med ibalizumab ut budsjettanalysens tidshorisont.

Forutsetningene beskrevet i avsnittene over resulterer i at det legges til grunn at totalt 12 pasienter får behandling med ibalizumab det femte året etter en eventuell innføring av preparatet i spesialisthelsetjenesten. Som i kostnadsberegningene i kapittel 3, tar budsjettberegningene under utgangspunkt i at kostnadene ved alternativt ART-regime veies opp av det optimaliserte bakgrunnsregimet som skal brukes i kombinasjon med ibalizumab. Budsjettberegningene omfatter således kun rene legemiddelkostnader og administrasjonskostnader for ibalizumab.

### Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Basert på forutsetningene beskrevet over estimerer Legemiddelverket at innføring av ibalizumab resulterer i en årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. 17,1 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) det femte året etter innføring.

En eventuell innføring av ibalizumab vil i tillegg resultere i økte utgifter som følge av administrasjonskostnader på totalt ca. 1,0 millioner NOK det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 5 OPPSUMMERING

---

Multiresistent hiv-infeksjon er en alvorlig tilstand som kan føre til immunsvikt og død. Slike tilfeller er imidlertid ifølge kliniske eksperter svært sjeldne i Norge, og anslår den totale pasientpopulasjonen til om lag 10 pasienter av de totalt ca. 4500 som lever med hiv i Norge i dag. Ibalizumab er det første tilgjengelige antistoffbehandlingen av hiv-infeksjon og representerer et nytt behandlingsprinsipp i behandlingen av disse pasientene. Ibalizumab er godkjent til bruk som et sistelinjealternativ hos pasienter med multiresistent hiv-infeksjon der det ellers ikke er mulig å sette sammen et suppressivt antiviralt regime.

I de kliniske studiene er det vist at behandling med ibalizumab + OBR kan gi rask og i mange tilfeller betydelig reduksjon i viral belastning hos pasienter med multiresistent hiv-infeksjon. I TMB-301 oppnådde 83 % og 60 % en relativ reduksjon i viral belastning på henholdsvis minst 0,5 log<sub>10</sub> og minst 1,0 log<sub>10</sub> kopier/ml etter den første dosen ibalizumab. Ved uke 25 hadde disse andelene sunket til henholdsvis 63 % og 55 %. Ved behandling av hiv-infeksjon er behandlingsmålet vanligvis å oppnå full virussuppresjon, definert som hiv RNA <50 kopier/ml. På tross av at det var en betydelig andel av studiepopulasjonen som oppnådde stor reduksjon i virusmengde, var andelen som oppnådde virussuppresjon kun 43 % ved uke 25 i TMB-301 og 36,3 % ved uke 24 i TMB-202. Den kliniske signifikansen av en betydelig reduksjon i virusmengde uten å oppnå full suppresjon er noe utfordrende å tolke. De kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller imidlertid at det vil være for strengt å operere med et spesifikt behandlingsmål på <50 kopier/ml for pasienter med multiresistent hiv-infeksjon. For disse pasientene vil det heller være aktuelt å se på hvorvidt det kan observeres markant reduksjon i virusbelastning og økning i CD4-tall, selv om full virussuppresjon ikke er nådd, og at det er aktuelt å opprettholde behandlingen så lenge dette er tilfelle. I henhold til preparatomtalen bør imidlertid seponering av ibalizumab vurderes dersom behandlende lege fastslår at behandlingen ikke gir noen ytterligere klinisk fordel for pasientene med hensyn til reduksjon av virusmengde (5).

Det er stor usikkerhet rundt effektvarighet ved behandling med ibalizumab. Resultater fra TMB-301 antyder at effekten kan avta over tid, men resultater fra forlengelsesstudien TMB-311 antyder at i hvert fall noen pasienter kan ha langvarig effekt (inntil 96 uker). På den andre siden hadde i alt 10 pasienter (25 %) i TMB-301 opplevd virologisk svikt eller virologisk tilbakefall innen uke 25 i studien. For 9 av disse pasientene ble det i tillegg dokumentert lavere grad av følsomhet mot ibalizumab enn ved baseline. Om ytterligere oppfølgingstid vil føre til at det dokumenteres økende grad av redusert følsomhet mot ibalizumab, og dermed potensielt avtagende behandlingseffekt, er ikke kjent.

Merkostnaden ved behandling med ibalizumab er av en betydelig størrelse, estimert til ca. 1,2 millioner NOK (maks AUP, eks mva) per pasient per år. De totale budsjettkonsekvensene ved innføring av ibalizumab er estimert til ca. 18 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) det femte året etter innføring, men det må påpekes at det er stor usikkerhet knyttet til pasientestimatet som ligger til grunn for beregningene. Ettersom årskostnaden per pasient er betydelig, er beregningene følsomme for små

justeringer i både pasientantall og antatt behandlingsvarighet. Legemiddelverket vil spesielt påpeke at det ikke kan utelukkes at gjennomsnittlig varighet av behandlingen i klinisk praksis kan være kortere enn det som er lagt til grunn i budsjettberegningene, som kan medføre at de beregnede budsjettkonsekvensene kan være noe overestimerte.

Statens legemiddelverk, 23-12-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Morten Søndena  
Saksutreder



## REFERANSER

---

1. Norsk legemiddelhåndbok. T1.9 Hiv-infeksjon og aids 2016 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T1.9>].
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Trogarzo 2019 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trogarzo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trogarzo-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
3. Folkehelseinstituttet - MSIS-Statistikk. HIV-infeksjons 2020 [Available from: <http://www.msis.no/>].
4. Folkehelseinstituttet. Hivinfeksjon/Aids - veileder for helsepersonell. 2019.
5. European Medicines Agency. Preparatomtale - Trogarzo 2019 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_no.pdf)].
6. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2020 [Available from: <https://www.hivfag.no/images/2020/HivRetningslinjer2020.pdf>].
7. Sykehusinnkjøp HF L. LIS-anbefalinger for antiretroviral behandling av hiv perioden 01.12.2019-30.11.2021. 2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/HIV/Anbefaling%201915%20HIV.pdf>].
8. European Medicines Agency. Preparatomtale - Celsentri 2007 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/celsentri-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/celsentri-epar-product-information_no.pdf)].
9. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. N Engl J Med. 2018;379(7):645-54.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT**

---

Theratechnologies har ikke levert kommentarer til denne metodevurderingen.