

# Notat

**Til:**

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

**Kopi:** Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 14. februar 2024

## **ID2020\_035: Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituximab)**

### **Bakgrunn**

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 15.01.2024, samt godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag, og er i henhold til følgende bestilling i Bestillerforum 20.11.2022: «*En hurtig metodevurdering (løp C) med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet for ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab). En separat subgruppeanalyse for pasienter med umutert IGHV kan leveres som en del av dokumentasjonspakken til oppdraget.*»

I metodevurderingen skriver Legemiddelverket at behandling med ibrutinib som monoterapi ligger til grunn for analysene, siden det ikke er ventet at et tillegg av rituksimab eller et annet anti-CD20 stoff vil gi mereffekt.

Imbruvica er en Brutons tyrosinkinase (BTK) hemmer og har følgende godkjente indikasjoner:

- Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).
- Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
- Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling.



- Som monoterapi til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller til førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne med WM.

Imbruvica er innført i spesialisthelsetjenesten med følgende beslutningsordlyd:

**Beslutningsforum 14.12.2015, ID2013\_030:**

1. Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:
  - har fått minst én behandling tidligere, eller
  - førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens fremforhandlede prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.
2. Fremtidige indikasjoner er ikke omfattet av denne beslutningen, og det må gjøres nye kostnadsvurderinger for nye indikasjoner. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris skal gjelde for alle indikasjoner.
3. Pasienter som starter behandling med ibrutinib (Imbruvica) eller idelalisib (Zydelig) i kombinasjon med rituksimab for kronisk lymfatisk leukemi (KLL) behandles med det av disse to alternativer som samlet sett gir lavest behandlingstkostnad.

I etterkant av denne beslutningen har Imbruvica vært vurdert i Nye metoder ved en rekke anledninger, men blitt besluttet ikke innført hovedsakelig på grunn av for høy pris. Følgende beslutninger foreligger:

**Beslutningsforum 22.05.2023, ID2020\_033:**

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

**Beslutningsforum 22.05.2023, ID2019\_016:**

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

**Beslutningsforum 22.05.2023, ID2016\_002:**

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20 til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53 mutasjon/11q-delesjon med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)



2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

#### Beslutningsforum 22.05.2023, ID2015\_010:

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi til behandling av Waldenströms makroglobulinemi
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

#### Beslutningsforum 22.05.2023, ID2014\_001:

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Imbruvica er omfattet av onkologianbudet (2307) for blod- og lymfekreft, der ibrutinib (Imbruvica) antas å være sammenlignbar med hensyn til effekt og sikkerhet med de andre BTK hemmerne acalabrutinib (Calquence) og zanubrutinib (Brukinsa). Dette gjelder både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling med et antiCD20 antistoff.

### Pristilbud

Janssen-Cilag har 07.02.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
586171	Imbruvica 140 mg, tabletter, 28 stk	19 576,60 NOK	
392962	Imbruvica 280 mg, tabletter, 28 stk	39 117,00 NOK	
143617	Imbruvica 420 mg, tabletter, 28 stk	58 657,30 NOK	

[Redacted]  
[Redacted] Med tilbudt RHF-AUP tilsvarer dette en årskostnad på [Redacted] og 764 640 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet ut fra en dosering på 420 mg ibrutinib daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [Redacted] RHF-AUP.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet kostnadseffektiviteten av behandling med ibrutinib i monoterapi sammenlignet med kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR) for to pasientpopulasjoner. Den ene gruppen omfatter totalpopulasjonen og den andre en subgruppe av



pasienter med umutert IGHV-gen. Subgruppen av pasienter med umutert IGHV-gen er assosiert med en dårligere prognose enn totalpopulasjonen, og forventes også å ha større nytte av behandling med ibrutinib. Kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY), samt absolutt prognosetap (APT), i de to pasientpopulasjonene er vist under.

#### Kostnad per QALY for ibrutinib vs FCR i totalpopulasjonen:

Pris	Merkostnad per vunnet QALY
Maks AUP uten mva.	Ca. 2,7 millioner NOK/QALY
Avtalepris mottatt 07.02.2024 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet APT til 4,3 QALY for totalpopulasjonen.

#### Kostnad per QALY for ibrutinib vs FCR i for pasienter med umutert IGHV-gen:

Pris	Merkostnad per vunnet QALY
Maks AUP uten mva.	Ca. 1,6 millioner NOK/QALY
Avtalepris mottatt 07.02.2024 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet APT til 6,5 QALY for pasienter med umutert IGHV-gen.

### Budsjettkonsekvenser

Medisinske fageksperters anslår at om lag 45 pasienter vil være aktuelle for behandling med ibrutinib i henhold til denne bestillingen (totalpopulasjonen), hvorav ca. 25 pasienter har umutert IGHV-gen.

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvensene dersom behandling med ibrutinib innføres i førstelinje både for totalpopulasjonen og for pasienter med umutert IGHV-gen. Legemiddelverket har i tillegg gjort budsjettberegninger som tar hensyn til påfølgende behandling<sup>1</sup>.

Legemiddelverkets budsjettberegninger er vist i tabellene under.

Pris	Budsjettkonsekvenser – Total populasjon
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 111,9 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.02.2024 inkl. mva.	
Maks AUP inkl. mva.*	Ca. 74,3 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.02.2024 inkl. mva.*	

\*inkluderer beregninger med påfølgende behandling

Pris	Budsjettkonsekvenser – Subgruppe med umutert IGHV-gen
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 69,9 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.02.2024 inkl. mva.	
Maks AUP inkl. mva.*	Ca. 46,4 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.02.2024 inkl. mva.*	

\*inkluderer beregninger med påfølgende behandling

<sup>1</sup> I disse beregningene antas det at påfølgende behandling etter ibrutinib er behandling med bendamustin og rituskimab (BR), og at påfølgende behandling etter FCR er ventoklaks eller akalabrutinib.



## Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Imbruvica blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for aktuell indikasjon.

## Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

### Sverige: Innført med begrensning, august 2023.

«Imbruvica är godkänt för användning som ensam behandling eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax hos vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL. Imbruvica som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab är också godkänt för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.»

Begrensning: «Subventioneras endast: 1) för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL 4) för patienter med MCL som inte svarar tillfredsstillande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi.»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-08-25-imbruvica-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=imbruvica>

### Danmark: Ikke innført, november 2020

«Virksomheden har trukket sin ansøgning, og Medicinrådet ønsker ikke at fortsætte vurderingen af egen drift. Derfor er sagsbehandlingen afbrudt.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/tilbagetrukket/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i-l/ibrutinib-imbruvica-i-kombination-med-rituximab-ansogning-trukket-tilbage-23-12-2020>

### Skottland (SMC): Ikke innført, november 2019.

«Indication under review: In combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this setting. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.»

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-nonsub-smc2244/>

### England (NICE/NHS): Ikke innført, mai 2021.

«NICE is unable to make a recommendation on ibrutinib (Imbruvica) with rituximab for untreated chronic lymphocytic leukaemia because Janssen did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta703>



## Oppsummering

De helseøkonomiske analysene viser at kostnad per QALY for behandling med Imbruvica sammenlignet med kombinasjonsbehandling med FCR [REDACTED] det som anses å være kostnadseffektiv behandling. Dette gjelder både for analysene av totalpopulasjonen og for analysene av subgruppen med pasienter som har umutert IGHV-gen.

Anne Marthe Ringerud  
Fagsjef

Kristian Samdal  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	15.11.2023	Endelig metodevurdering mottatt 16.01.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.12.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	07.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	92 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 63 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	