

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	Trude Basso

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 29. august 2024

ID2022_067: Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi.

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 05.07.2024 samt godkjent SPC for Imbruvica og Venclyxto.

Metodevurderingen inneholder vurdering av dokumentasjon innsendt av Johnson&Johnson (J&J) for kombinasjonsbehandling med ibrutinib og venetoklaks til følgende tre pasientpopulasjoner:

1. Pasienter egnet for behandling med fludarabin, syklofosamid og rituximab (FCR).
2. Pasienter uegnet for behandling med FCR, men kvalifiserer til behandling med bendamustin og rituksimab (BR).
3. Pasienter uegnet for behandling med FCR med betydelige komorbiditeter, og aktuelle for behandling med klorambucil

For pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR har DMP presentert en kostnad-per-QALY analyse der behandling med ibrutinib i kombinasjon med venteoklaks (I+V) sammenlignes med FCR. For pasientpopulasjonen som er uegnet for FCR har DMP valgt å ikke presentere resultater av en kostnad-per-QALY analyse fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. DMP har i stedet gjort en kvalitativ vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt for denne pasientpopulasjonen. Når det gjelder pasientpopulasjonen av pasienter uegnet for behandling med FCR med betydelige komorbiditeter har DMP ikke vurdert denne, da de skriver at medisinske fagekspertter mener at disse pasientene ikke er aktuelle for behandling med I+V.



Godkjent indikasjon:

Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi¹.

Ibrutinib er besluttet innført til behandling av KLL, med følgende beslutningsordlyd:

Beslutning i 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-/immunoterapi 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 imbrutinib vært vurdert i Nye metoder ved en rekke anledninger, men blitt besluttet ikke innført hovedsakelig på grunn av for høy pris.

Ibrutinib er besluttet ikke innført i forbindelse med indikasjonen KLL i følgende saker:

- ID2013_030: Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- ID2019_026: Ibrutinib (Imbruvica) som kombinasjonsbehandling med obinutuzumab til kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- ID2020_033: Ibrutinib (Imbruvica) som førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon
- 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 rituksimab).

Venetoklaks er også besluttet innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av KLL.

Følgende beslutninger foreligger:

Beslutning i Beslutningsforum 26.08.2019, ID2018_017:

«Venetoklax (Venclxyto) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.»

¹ Det er kun kombinasjonen ibrutinib og venetoklaks som er aktuell for denne bestillingen.



Beslutning i Beslutningsforum 31.05.2021, ID2019_100, ID2022_002

«Venetoklaks (Venclyxto) innføres i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.»

Venetoklaks er besluttet ikke innført i forbindelse med indikasjonen KLL i følgende saker:

- ID2019_096: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTKeller BCL-2-hemmer.

Venetoklaks i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q) er per august 2024 til metodevurdering hos DMP (ID2023_093).

Pristilbud

J&J har 15.08.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser på Imbruvica:

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

Abbvie har 19.08.2024 tilbudt følgende priser på Venclyxto:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
115754	Venclyxto, tablett 10 mg, 14 stk	7 612,50 NOK	
537354	Venclyxto, tablett 50 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
528542	Venclyxto, tablett 100 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
532535	Venclyxto, tablett 100 mg, 112 stk	78 747,40 NOK	
538776	Venclyxto, tablett 100 mg, 14 stk	12 657,90 NOK	

Ved kombinasjonsbehandling av I+V skal ibrutinib gis som monoterapi i 3 sykluser², etterfulgt av 12 sykluser med ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks. Dette tilsier en maksimal behandlingstid på 15 sykluser som tilsvarer ca. 14 måneder.

En behandlingstid for I+V på 15 sykluser tilsvarer legemiddelkostnader på totalt [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 779 046 NOK (Imbruvica 879 860 NOK og Venclyxto 899 186 NOK) med maks AUP. Legemiddelkostnadene er beregnet i henhold til SPC for Imbruvica og Venclyxto, med en dosering 420 mg ibrutinib per dag, og dosetitrering av venetoklaks opp til 400 mg per dag i løpet av en 5-ukers periode. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per måned ved en behandlingstid på 15 sykluser er [redacted] RHF-AUP.

² 1 syklus er 28 dager



Kostnadseffektivitet

1. Pasientpopulasjon som er egnet for behandling med FCR:

DMP har i metodevurderingen beregnet merkostnad per vunnet QALY (IKER) for I+V sammenlignet med FCR, for pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.

DMP har valgt å presentere to hovedanalyser som gir veldig forskjellig resultater. Forskjellen mellom det to analysene er forbundet med hvilken metode for indirekte sammenligninger av klinisk effekt som benyttes. DMP anser de to analysene å være likeverdige. Resultatene er vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Analyse 1, ATT metode: 1 449 102 NOK/QALY Analyse 2, ATC metode: 415 911 NOK/QALY
Avtalepris uten mva. mottatt 15.08.2024 for Imbruvica og 19.08.2024 for Venclxyto	

Dersom man anser resultatene fra de to analysene for å være like sannsynlige og dermed vektet resultatene med like stor sannsynlighet, gir det en vektet IKER på [redacted] med RHF-AUP.

DMP har utført flere scenarioanalyser som trekker resultatene i ulik retning. Det er verdt å merke seg at i DMP sine hovedanalyser antas det at alle pasienter får påfølgende behandling ved progresjon. Medisinske fageksperter har imidlertid gitt innspill til metodevurderingen om at alle pasientene ikke trenger behandling ved progresjon, og at omtrent 40 % kan gå uten behandling. I scenarioanalysen der DMP juster denne antagelsen resulterer dette i at IKER øker betydelig.

Når det gjelder usikkerhet generelt knyttet til resultatene av analysene skriver DMP: «DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.»

DMP har beregnet absolutt prognosetap (APT) for pasienter som er egnet for behandling med FCR til ca. 7,3 QALY og ca. 8,3 QALY basert på henholdsvis analyse 1 og 2. DMP skriver imidlertid at APT trolig er overestimert i analysene, og at APT beregnet på tilsvarende populasjon i ID2020_035³ er mer troverdig på grunn av bedre dokumentasjon. I ID2020_035 ble APT beregnet til ca. 4,3 QALY.

2. Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, men kvalifisert for behandling med BR:

DMP har ikke presentert analyser av pasienter uegnet for FCR som kan kvalifisere for behandling med BR, fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. DMP har likevel gjort følgende kvalitative vurdering av prioriteringskriteriene for denne pasientpopulasjonen: «Oppsummert mener DMP at det kan antas at nytten for pasienter uegnet for FCR i alle fall ikke er lavere enn den som er vist for pasienter egnet for FCR når det gjelder endepunktet PFS1, og kostnadene til behandling med I + V trolig er noe lavere i denne gruppen. Det er usikkerhet rundt beregningen av alvorlighet og tilhørende betalingsvillighet i saken, men gitt at man legger til grunn i en pragmatisk tilnærming at alvorligheten ikke skiller seg vesentlig mellom populasjonene, er det

³ 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).



grunn til å forvente at betingelsene for oppfyllelse av prioriteringskriteriene vil samsvare mellom de to populasjonene.»

3. *Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, og med betydelige komorbiditeter:*

DMP har vurdert at denne pasientpopulasjonen ikke er aktuell for behandling med I+V.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

1. *Pasientpopulasjon som er egnet for behandling med FCR:*

DMP antar at 40 pasienter er aktuelle for behandling per år i denne pasientpopulasjonen.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 60 millioner NOK
Avtalepriser mottatt august 2024 inkl. mva.	

2. *Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, men kvalifisert for behandling med BR:*

DMP antar at 55 pasienter er aktuelle for behandling per år i denne pasientpopulasjonen.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 75 millioner NOK
Avtalepriser mottatt august 2024 inkl. mva.	

Dersom kombinasjonen I+V innføres til behandling av begge pasientpopulasjonene er de samlede budsjettkonsekvensene estimert til [redacted] og ca. 135 millioner NOK med henholdsvis RHF-AUP og maks AUP.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom kombinasjonsbehandling med I+V blir besluttet innført av Beslutningsforum 23.09.2023 kan behandlingen tas i bruk fra 01.11.2024 da prisen kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av kombinasjonen ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i andre land

Sverige: Innført, august 2023.

«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»



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: Innført, februar 2024.

«Ibrutinib i kombination med venetoclax er blevet direkte indplaceret i: Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i/ibrutinib-imbruvica-i-komb-med-venetoclax-kronisk-lymfatisk-leukaemi>

Skottland (SMC): Innført, september 2023.

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-full-smc2543/>

England (NICE/NHS): Innført, mai 2023..

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta891>

Oppsummering

DMP har vurdert kombinasjonsbehandling med I+V for tre pasientpopulasjoner.

1) *Pasienter egnet for behandling med FCR.*

DMP har presentert to likestilte hovedanalyser som presenterer kostnad per QALY. Det er stor forskjell i resultatene. IKER i analyse 1 og 2 i DMP sine hovedanalyser er på henholdsvis

[redacted] Dersom man legger en vektet IKER til grunn for beslutningen, blir IKER

[redacted] gitt sykdommens alvorlighet.

2) *Pasienter uegnet for behandling med FCR, men kvalifiserer til behandling med BR.*

DMP har ikke presentert kostnad per QALY for denne pasientpopulasjonen fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt anses som for stor. DMP har gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene og skriver at ved en pragmatisk tilnærming er det grunn til å forvente at betingelsene for oppfyllelse av prioriteringskriteriene vil samsvare med pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.

3) *Pasienter uegnet for behandling med FCR og med betydelig komorbiditeter.*

DMP har vurdert at denne pasientpopulasjonen ikke er aktuell for behandling med I+V.

Dersom kombinasjonen I+V innføres til behandling av pasientpopulasjon 1) og 2), er de samlede budsjettkonsekvensene estimert til [redacted] og ca. 135 millioner NOK med henholdsvis RHF-AUP og maks AUP.

Dersom kombinasjonsbehandling med I+V blir besluttet innført av Beslutningsforum 23.09.2023 kan behandlingen tas i bruk fra 01.11.2024.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	21.05.2024	Endelig rapport mottatt 08.07.2024
Henvendelse til leverandører om prisopplysninger	27.05.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	19.08.2024	J&J: 15.08.2024 Abbvie: 19.08.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.08.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	101 dager hvorav 85 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 49 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	