

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 20. februar 2025

ID2022_102: Zanubrutinib (Brukinsa) monoterapi til behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 22.11.2024 samt godkjent SPC for zanubrutinib (Brukinsa). Metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med zanubrutinib sammenlignes med bendamustin i kombinasjon med rituksimab (BR).

Godkjent indikasjon:

Brukinsa som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatiskleukemi (KLL).

Zanubrutinib (Brukinsa) er en Brutons tyrosinkinase (BTK) – hemmer som fra før er innført til deler av indikasjonen, som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon), og som monoterapi til KLL etter minst én tidligere behandling.

Den aktuelle bestillingen omfatter en pasientpopulasjon som er bredere enn populasjonen som er inkludert i den foreliggende kliniske studien. BeiGene har levert en helseøkonomisk analyse for populasjonen som sammenfaller med pasientpopulasjonen i den kliniske studien, dvs. for pasienter uegnet for kjemoimmunterapi kombinasjonen fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR). Den resterende populasjonen definert av godkjent indikasjon og bestilling omfatter pasienter egnet for behandling med FCR. DMP har, for å svare ut bestillingen, også inkludert en vurdering av pasientgruppen egnet for FCR i metodevurderingen. Denne vurderingen er støttet av studiedata og tidligere metodevurdering for ibrutinib til tilsvarende indikasjon (ID2020_035).

I metodevurderingen vurderes behandling av zanubrutinib i monoterapi for følgende pasientpopulasjoner:



1. Pasienter uegnet for behandling med FCR, men kvalifiserer til behandling med bendamustin og rituksimab (BR).
2. Pasienter egnet for behandling med FCR.

Zanubrutinib er tidligere innført til følgende indikasjoner:

- ID2023_021: Monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.
- D2022_066: Monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling (R/R KLL).
- ID2021_010: Behandling av Waldenstrøms makroglobulinemi.

Det foreligger også følgende beslutning vedrørende behandling med Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmere til mantelcellelymfom (ID2024_054):

1. *Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmere som monoterapi innføres til behandling av voksne med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom som ikke tidligere er behandlet med BTK-hemmer.*
2. *Legemidlene skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal brukes. Hvis dette innebærer bruk utenfor godkjent indikasjon i Europa, skal pasienten informeres om det, årsaken til dette og hva det innebærer.*

Zanubrutinib er besluttet ikke innført som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MSL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling (ID2022_053).

Zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne med refraktær eller tilbakefallende follikulært lymfom (FL) som har mottatt minst to tidligere systemiske behandlinger, er under metodevurdering (ID2024_014).

Pristilbud

BeiGene har 13.02.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
395878	Brukinsa, kapsel, 80 mg, 120 stk.	62 835,40 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 764 497 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 320 mg zanubrutinib per dag, i henhold til SPC. Månedskostnaden for Brukinsa er [REDACTED] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

1. *Pasienter uegnet for behandling med FCR, men kvalifiserer til behandling med BR:*

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for zanubrutinib sammenlignet med BR for pasienter som er uegnet for behandling med FCR. DMP har valgt å presentere følgende to hovedanalyser som skiller seg i forhold til hvilken påfølgende behandling pasientene antas å motta ved residiv etter behandling med zanubrutinib:



- Analyse 1: Venetoklaks + rituksimab (VR) som påfølgende behandling. Kombinasjonen rapporteres å bli brukt i klinisk praksis til tross for at den er besluttet ikke innført av Beslutningsforum som påfølgende behandling etter BTK-hemmer (ID2018_017).
- Analyse 2: Bendamustin + rituksimab (BR) som påfølgende behandling. Kombinasjonsbehandling med BR har ikke blitt vurdert i Nye metoder, men er meget rimelig og har vært etablert i klinisk praksis over lang tid.

Resultatene er vist i tabellen under:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Analyse 1, påfølgende behandling VR: 3 777 819 NOK/QALY Analyse 2, påfølgende behandling BR: 3 012 081 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 13.02.2025 uten mva.	

DMP har estimert at KLL for denne populasjonen behandlet med BR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 1,4 QALY.

2. Pasienter egnet for behandling med FCR:

For denne pasientpopulasjonen har DMP utført en analyse med utgangspunkt i den helseøkonomiske modellen fra metodevurderingen av ibrutinib 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 (ID2020_035). Prisen og dosering i «ibrutinib»-armen er tilpasset behandling med zanubrutinib.

Med tilbudt pris for zanubrutinib har DMP beregnet [REDACTED] APT for denne pasientpopulasjonen ble beregnet til 4,3 QALY i ID2020_035.

I forbindelse med denne analysen skriver DMP følgende: «Det viktig å understreke at de samme forbehold og usikkerhetsmomenter som ble belyst i metodevurderingen for ibrutinib også er gjeldene for analysen med zanubrutinib, spesielt knyttet til livskvalitetsdata.»

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. I budsjettberegningene er det lagt til grunn at 95 nye pasienter årlig vil få behandling med zanubrutinib dersom metoden innføres for hele pasientpopulasjonen. DMP anslår at 55 og 40 av disse pasientene vil være henholdsvis uegnet og egnet for behandling med FCR.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Totalpopulasjon: ca. 277 millioner NOK Pasienter uegnet for FCR: ca. 161 millioner NOK Pasienter egnet for FCR: ca. 117 millioner NOK
Avtalepris mottatt 13.02.2025 inkl. mva.	



Budsjettberegningene er utdaterte og misvisende. De faktiske budsjettkonsekvensene dersom zanubrutinib monoterapi innføres vil være betydelig lavere. Beregningene ble utført før kombinasjonsbehandling med ibrutinib og venetoklaks ble innført til tidligere ubehandlede pasienter med KLL, 10.02.2025 (ID2022_067). Det er ikke gjort anslag på hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med zanubrutinib monoterapi etter at denne kombinasjonsbehandlingen ble innført.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Brukinsa blir besluttet innført av Beslutningsforum 17.03.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.05.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av zanubrutinib (Brukinsa) til behandling av KLL i andre land

Sverige: innført med begrensning, november 2023

«Subventioneras endast för vuxna patienter för

- 1) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation
- 2) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV
- 3) behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-11-17-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=brukinsa>

Danmark: innført med begrensning, juni 2024.

«Zanubrutinib er blevet direkte indplaceret i: Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), der blev godkendt den 21. februar 2024.

OBS: Zanubrutinib er delvist anbefalet, se Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til kronisk lymfatisk leukæmi - version 1.0, der blev godkendt den 19. juni 2024.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/lægemidler-og-indikationsudvidelser/z/zanubrutinib-brukinsa-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll-direkte-indplacering>

Skottland (SMC): innført med begrensning, oktober 2023.

“zanubrutinib (Brukinsa®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL).

SMC restriction: For adults with CLL in whom chemo-immunotherapy is unsuitable.”

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukinsa-abbreviated-smc2600/>



England (NICE/NHS): innført med begrensning,

«Zanubrutinib is recommended as an option for treating chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in adults. It is only recommended if the CLL is:

- *untreated and*
 - *there is a 17p deletion or tumour protein 53 (TP53) mutation or*
 - *there is no 17p deletion or TP53 mutation, and fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (FCR), or bendamustine plus rituximab (BR) is unsuitable, or*
- *relapsed or refractory.»*

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931>

Oppsummering

DMP har presentert to hovedanalyser for pasienter som er uegnet for behandling med FCR. Analysene skiller seg ved antatt påfølgende behandling etter behandling med zanubrutinib.

Analyse 1 gir en kostnad-per QALY på [redacted] gitt APT på 1,4 QALY. Påfølgende behandling i analyse 1 er kombinasjon med venetoklaks og rituksimab (VR). Kombinasjonen rapporteres å bli brukt i klinisk praksis til tross for at den er besluttet ikke innført av Beslutningsforum som påfølgende behandling etter BTK-hemmer.

Analyse 2 gir en kostnad per QALY på [redacted] gitt APT på 1,4 QALY. Påfølgende behandling i analyse 2 er kombinasjonsbehandling med bendamustin og rituksimab (BR) som har vært etablert i klinisk praksis over lang tid.

For pasienter som er egnet for behandling med FCR har DMP beregnet [redacted]

Dersom Brukinsa blir besluttet innført av Beslutningsforum 17.03.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.05.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	04.11.2024	Endelig rapport mottatt 22.11.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	29.11.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	13.02.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.02.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	108 dager hvorav 76 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 18 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.	