

Medicinrådets anbefaling vedr. ivosidenib til behandling af IDH1-muteret akut myeloid leukæmi

*Nationalt dansk appendix til fælles nordisk
rapport*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. januar 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. januar 2025

Dokumentnummer 205749

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Ivosidenib (Tibsovo)

Indikation Ivosidenib i kombination med azacitidin er indiceret til behandling af voksne patienter med nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML) med en isocitratdehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutation, som ikke er egnede til at modtage standardinduktionskemoterapi.

Lægemiddelfirma Servier

ATC-kode L01XX62

Sagsbehandling

Proces Vurderingen er foretaget i det nordiske samarbejde JNHB

Anmodning modtaget fra ansøger 15. januar 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. april 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 4. oktober 2024

Rådets anbefaling 29. januar 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 24 uger og 1 dag (121 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra 22. maj til 29. august 2024

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende akut leukæmi



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** ivosidenib i kombination med azacitidin til behandling af voksne patienter med nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML) med en isocitratdehydrogenase-1 (*IDH1*) R132-mutation, som ikke er kandidater til at modtage standardinduktionskemoterapi.

Det er usikkert, hvorvidt ivosidenib i kombination med azacitidin kan forlænge patienternes overlevelse og tiden til sygdomsforværring sammenlignet med venetoclax i kombination med azacitidin, som er den nuværende standardbehandling. Det skyldes, at behandlingerne ikke er sammenlignet direkte, og der er betydelige forskelle i studiepopulationerne.

Bivirkningsprofilen ved ivosidenib i kombination med azacitidin er mildere end venetoclax i kombination med azacitidin.

Ivosidenib i kombination med azacitidin er dyrere end venetoclax i kombination med azacitidin, og Medicinerådet vurderer, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til effekten.

Medicinerådet opfordrer ansøger til at vende tilbage med en lavere pris.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ivosidenib (Tibsovo) i kombination med azacitidin til behandling af voksne patienter med nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML) med en isocitratdehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutation, som ikke er egnede til at modtage standardinduktionskemoterapi.

Vurderingen omfatter relativ effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og er udarbejdet i det nordiske samarbejde, Joint Nordic HTA-bodies (JNHB). Den fælles rapport, herefter kaldet JNHB-rapporten, er i denne sag udarbejdet af Tandvårds – og Läkmedelsförmånsverket (TLV) i Sverige og Medicinrådet i Danmark. Direktoratet for Medisinske Produkter (DMP) i Norge og Landspítali i Island, har været reviewer på vurderingen. Vurderingen er en engelsksproget rapport med resultatet af en sundhedsøkonomisk analyse baseret på svenske priser og antagelser, der tager udgangspunkt i svenske forhold (LINK). Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Servier.

Medicinrådets fagudvalg for akut leukæmi har været inddraget i vurderingen og har vurderet antagelserne i analysen ligesom fagudvalget har drøftet data og kliniske vurderinger på et fagudvalgsmøde. Fagudvalget har læst og kommenteret rapporten i sin helhed.

Dette nationale danske appendix indeholder en opsummering af JNHB-rapporten samt resultater fra den sundhedsøkonomiske analyse tilpasset Medicinrådets metoder. Forskellene mellem den sundhedsøkonomiske analyse i den fælles JNHB-rapport og den danske analyse i indeværende appendix er følgende:

- Angivelse af resultater i DKK
- Anvendelse af danske lægemiddelpriser
- Anvendelse af danske DRG-takster for omkostninger til administration, monitorering og behandling af bivirkninger
- Anvendelse af EQ-5D-5L nytteværdier med danske præferencevægte
- Eksklusion af palliativ behandling
- Anvendelse af Medicinrådets diskonteringsrate på 3,5 %
- Inklusion af probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA)
- Beregning af budgetkonsekvenser baseret på patientgrundlaget i Danmark.



Akut myeloid leukæmi

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner og øget blødningstendens. Sygdommen har et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi. 5-årsoverlevelsen for hele AML-patientgruppen i Danmark er under 30 %. AML rammer oftest ældre personer over 50 år (median alder ved diagnose er 68 år), og i Danmark diagnosticeres ca. 275 nye tilfælde pr. år. Heraf er der årligt ca. 120 patienter, som ikke er egnede til kurativ behandling med intensiv kemoterapi, men som i stedet kandiderer til førstelinjebehandling med venetoclax i kombination med azacitidin.

AML er en heterogen sygdom, hvor genetiske ændringer både i form af kromosomændringer og mutationer i specifikke gener spiller en rolle for sygdomsudvikling og prognose. I Danmark forventes ca. 13 patienter årligt at have IDH1 R132 mutation og dermed være kandidater til behandling med IVO+AZA.

Ivosidenib

Ivosidenib i kombination med azacitidin (IVO+AZA) er indiceret til behandling af voksne patienter med nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML) med en isocitratdehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutation, som ikke er egnede til at modtage standardinduktionskemoterapi.

Den anbefalede dosis er 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletter) som tages oralt én gang dagligt. Ivosidenib gives i kombination med azacitidin som gives i en dosis på 75 mg/m² subkutan injektion på dag 1-7 i hver 28 dages cyklus. Behandling bør fortsættes indtil sygdomsprogression, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen.

Ivosidenib hæmmer det mutante IDH1-enzym. Det mutante IDH1-enzym omdanner alfa-ketoglutarat (α -KG) til 2-hydroxyglutarat (2-HG), som blokerer celledifferentiering og fremmer tumorigenese i både hæmatologiske og ikke-hæmatologiske maligniteter.

Nuværende behandling i Danmark

AML-patienter i Danmark kan behandles ud fra tre behandlingsprincipper:

- A: Kurativ behandling (intensiv kemoterapi, primært til patienter < 60-65 år evt. efterfulgt af hæmatopoeitisk stamcelle transplantation)
- B: Ikke-kurativ behandling (patienter, der ikke er egnede til standardinduktionskemoterapi, primært patienter > 60-65 år)
- C: Udelukkende understøttende behandling.

Kombinationsbehandling med IVO+AZA er relevant for gruppe B. Patienter med nydiagnosticeret AML, som ikke tåler standardinduktionskemoterapi, er typisk patienter over 75 år eller yngre patienter, som har komorbiditeter. Disse vil have en høj risiko for behandlingsrelateret død ved standardinduktionskemoterapi. Behandlingen til disse patienter er det semintensive behandlingsregime med Bcl-2-inhibitoren venetoclax i kombination med azacitidine (VEN+AZA). Behandlingsmålet for denne gruppe er at forsinke sygdomsudviklingen og tid til død.



Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed for ivosidenib er i JNHB-rapporten sammenlignet med VEN+AZA. I dansk klinisk praksis er VEN+AZA den relevante komparator. I det kliniske studie AGILE er IVO+AZA sammenlignet med placebo+AZA.

Effekt

Sammenligningen af IVO+AZA med VEN+AZA er baseret på en indirekte sammenligning i en netværksmetaanalyse, som primært informeres af AGILE (IVO+AZA) og VIALE-A (VEN+AZA) studierne.

Begge lægemidler har vist en betydelig effekt på PFS og OS sammenlignet med AZA alene. Patientpopulationen i studierne er repræsentativ for danske patientpopulationer, men der er afgørende forskelle mellem populationernes som der ikke kan justeres for, og som derfor medfører stor usikkerhed om resultatet fra den indirekte sammenligning.

AGILE-studiet er selekteret for patienter med IDH1 mutation, mens VIALE-A ikke selekterede på mutationstype og derfor havde meget få IDH1 muterede patienter inkluderet (n=26). IDH1 er ikke kendt som en prognostisk faktor i AML, men subgruppe analyser af VIALE-A kunne indikere en bedre relativ effekt af VEN+AZA overfor AZA alene i denne subgruppe. Det er dog ikke muligt at konkludere noget ud fra disse posthoc subgruppe analyser med meget få patienter. Forskellen i IDH1 mutationsstatus og den ukendte betydning heraf er en stor usikkerhed i vurderingen. Ydermere var der også forskel i den cytogenetisk risikostatus for patienter i studierne, hvor flere havde risikostatus "poor" i VIALE-A-studiet.

Resultatet af de indirekte sammenligninger viser, at punkttestimatet er til fordel for IVO+AZA for både PFS og OS, men analyserne er inkonklusive, idet der ikke opnås statistisk signifikant forskel (HR for PFS: 0,62 [0,36; 1,07]; HR for OS: 0,74 [0,46; 1,18]). Analysens antagelse om proportional hazards er ligeledes usikker.

Sikkerhed

De mest almindelige bivirkninger var ifølge EMA træthed opkastning (40 %), neutropeni (31 %), trombocytopeni (28 %), QT-forlængelse på EKG (21 %) og søvnløshed (19 %). De mest almindelige alvorlige bivirkninger var differentieringssyndrom (8 %) og trombocytopeni (3 %). QT-forlængelse er identificeret som en særlig risiko ved IVO og EMAs produktresumé beskriver den restriktive håndtering af risikoen.

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger for VEN+AZA (≥ 5 %) var febril neutropeni, pneumoni, sepsis og blødning. Samlet set vurderer Medicinrådet, at sikkerhedsprofilen for IVO+AZA medfører mindre hæmatologisk toxicitet og færre infektioner og derfor kan være fordelagtig sammenlignet med VEN+AZA.



Omkostningseffektivitet

Grundet de ovenfor beskrevne store usikkerheder i den indirekte sammenligning indgår to scenarier i den sundhedsøkonomiske analyse. Det ene scenario antager en bedre effekt af IVO+AZA overfor VEN+AZA og anvender punkestimerne fra den indirekte analyse. Det andet scenario antager ingen forskel i effekt og sammenligninger således kun omkostninger ved de to behandlinger ved antagelse om ensartet behandlingsslængde.

For uddybende beskrivelse af den sundhedsøkonomiske model, input, datagrundlag og usikkerheder henvises til den fælles JNHB-rapport (LINK).

Scenarie 1

De inkrementelle omkostninger mellem IVO+AZA og VEN+AZA er [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,73 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Følsomhedsanalyser viser, at den anvendte HR for overlevelse har størst betydning for resultatet. Den estimerede HR fra den indirekte sammenligning mellem IVO+AZA og VEN+AZA er forbundet med stor usikkerhed og har et bredt konfidensinterval. Ved brug af den øvre grænse fra konfidensintervallet omkring HR'en bliver den estimerede QALY-gevinst negativ. De inkrementelle omkostninger bliver dog også negative, således at IVO+AZA er billigere og samtidig dårligere end VEN+AZA. Ved brug af den nedre grænse for HR'en for overlevelse resulterer det i en ICER på [REDACTED] DKK. Antagelse om behandlingsstop efter et forudbestemt antal år har også en stor betydning for resultatet. Ved fast behandlingsstop efter fem år falder de inkrementelle omkostninger fra [REDACTED] DKK til [REDACTED] DKK svarende til 27 % (ICER falder til [REDACTED] DKK). Valg af ekstrapoleringsmodel for samlet overlevelse spiller en mindre rolle for resultatet.

Resultatet er robust overfor niveau for nytteværdier og valg af ekstrapoleringsmodel for PFS.

Grundet forskelle i studiedesigns og populationer mellem AGILE og VIALE-A er der en grundlæggende usikkerhed i den indirekte sammenligning, der ikke kan belyses tilstrækkeligt i følsomhedsanalyser, ligesom antagelsen om proportional hazards også er usikker, men ikke kan undersøges.

Tabel A. Resultatet for scenario 1 af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for IVO+AZA sammenlignet med VEN+AZA, DKK, diskonterede tal

	IVO+AZA	VEN+AZA	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,13	2,24	0,89
Totale QALY	2,38	1,65	0,73
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.707.879 DKK		



	IVO+AZA	VEN+AZA	Forskel
		Beregnet med SAIP: XXX	
		Beregnet med AIP: 3.288.126 DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med SAIP: X	

Scenarie 2

Scenario 2 anvender samme model som scenario 1 men antager ingen forskel i effekt mellem IVO+ AZA og VEN+AZA og en behandlingstid for begge lægemidler svarende til den ekstrapolerede behandlingstid for IVO+AZA i scenario 1.

De inkrementelle omkostninger mellem IVO+AZA og VEN+AZA er ca. [redacted] DKK. Resultatet er præsenteret i Tabel B.

Forskellen i omkostninger er primært afhængig af lægemiddelprisen for IVO og VEN, som afhænger af den estimerede behandlingstid. Der er mindre forskelle på monitorering og uønskede hændelser, som er medregnet, men ikke har afgørende betydning for resultatet. Følsomhedsanalyser viser, at ved antagelse om kortere behandlingstid fx ved behandlingsstop for begge lægemidler ved et bestemt antal år vil de inkrementelle omkostninger blive mindre ([redacted] XXX DKK svarende til et fald på 19 % ved behandlingsstop efter fem år).

Tabel B. Resultatet for scenario 2 af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for IVO+AZA sammenlignet med VEN+AZA, DKK, diskonterede tal

	IVO+AZA	VEN+AZA	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	Beregnet med AIP: 1.903.110 DKK Beregnet med SAIP: XXX XXX DKK

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet anvender ansøgers bud på patientantal, dvs. at der er [redacted] patienter om året, der vil være kandidater til behandling med IVO+AZA.

Scenarie 1

Medicinrådets analyse af scenario 1 viser, at anbefaling af IVO+AZA vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 14,8 mio. DKK i år 5.

Scenarie 2

Medicinrådets analyse af scenario 2 viser, at anbefaling af IVO+AZA vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 13,4 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Effekt og sikkerhed	11
2.	Sundhedsøkonomisk analyse	11
2.1	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	12
2.2	Omkostninger	12
2.2.1	Lægemiddelomkostninger	12
2.2.2	Hospitalsomkostninger	14
2.2.3	Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	15
2.2.4	Patientomkostninger	16
2.3	Resultater.....	16
2.3.1	Resultat af Medicinrådets scenarie 1.....	16
2.3.2	Resultat af Medicinrådets scenarie 2.....	17
2.3.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	17
3.	Budgetkonsekvenser	21
3.1	Estimat af patientantal og markedsandel	21
3.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	21
4.	Referencer	23
5.	Sammensætning af fagudvalg	24
6.	Versionslog	25



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 24.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
AML:	Akut myeloid Leukæmi
AZA:	Azacididin
DMP:	Direktoratet for Medicinske Produkter
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IDH1:	Isocitratdehydrogenase-1
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IVO:	Ivosidenib
JNHB:	<i>Joint Nordic HTA-bodies</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TLV	Tandvårds – og Läkmedelsförmånsverket
VEN:	Venetoclax



1. Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurderinger er medtaget i JNHB-rapporten. Der er herudover ingen særlige danske forhold, der gør sig gældende i vurderingen af effekt og sikkerhed.

2. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinerådets vurderinger er medtaget i JNHB-rapporten, og Medicinerådets vurdering af den sundhedsøkonomiske model er tilstrækkeligt afspejlet i JNHB-rapporten. Der er derfor ingen ændringer i selve vurderingen af den sundhedsøkonomiske analyse ift. vurderingen fra JNHB-rapporten.

Den sundhedsøkonomiske analyse i JNHB-rapporten er udfærdiget af TLV med priser i svenske kroner og antagelser, der tager udgangspunkt i svenske forhold og metoder anvendt i Sverige.

Medicinerådet har tilpasset analysen til Medicinerådets metodevejledning. Tabel 1 viser et overblik over Medicinerådets ændringer i forhold til JNHB-analysen, mens de enkelte ændringer gennemgås i de følgende afsnit.

Tabel 1. Ændringer fra JNHB-analyse til Medicinerådets analyse

	JNHB	Medicinerådet
Angivelse af resultater i DKK	Svenske priser (SEK)	Danske priser (DKK)
Lægemiddelpriser	Svenske priser (SEK)	Danske priser (DKK)
Taksering af hospitalsomkostninger (administration og monitorering) og omkostninger til behandling af bivirkninger	Svenske priser (SEK)	Danske priser (DKK)
Helbredsrelateret livskvalitet: instrument og præferencevægte	EQ-5D-3L med UK præferencevægte	EQ-5D-5L med danske præferencevægte
Eksklusion af palliativ behandling	Inkluderer palliativ behandling	Ekskluderer palliativ behandling
Taksering af hospitalsomkostninger (administration og monitorering) og omkostninger til behandling af bivirkninger	Svenske takster (SEK)	Danske takster (DKK)
Diskonteringsrate	3 %	3,5 %
Inklusion af probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA)	Nej	Ja



2.1 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I JNHB-analysen anvendes EQ-5D-3L med engelske præferencevægte, da dette er TLVs foretrukne input. Medicinrådet foretrækker EQ-5D-5L med danske præferencevægte. EQ-5D-5L var indsamlet direkte i AGILE-studiet. I JNHB-analysen er der derfor brugt en mapping-algoritme for at konvertere besvarelser indsamlet på EQ-5D-5L til EQ-5D-3L. Idet EQ-5D-5L besvarelserne fra AGILE-studiet kan anvendes direkte efter kobling med danske præferencevægte er der ikke anvendt mapping i Medicinrådets analyse. De øvrige usikkerheder beskrevet i den fælles JNHB-rapport gør sig fortsat gældende. Af Tabel 2 fremgår nytteværdierne i Medicinrådets analyse.

Tabel 2. Nyttværdier anvendt i Medicinrådets analyse

Stadie	Nyttværdi (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte	Nyttværdi i JNHB analyse (EQ-5D-3L UK vægte)
Eventfri (med CR/CRi)	0,841	EQ-5D-5L	DK	0,769
Eventfri (uden CR/CRi)	0,709	EQ-5D-5L	DK	0,629
Prograderet/relaps	0,673	EQ-5D-5L	DK	0,570

2.2 Omkostninger

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Medicinrådet estimerer lægemiddelomkostninger på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP). Lægemidlerne omfatter både intervention, komparator og efterfølgende behandlinger.

Tabel 3. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august, 2024)

Lægemiddel	Administrationsform	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Ivosidenib	Oralt	250 mg	60 stk	■	Amgros
Azacitidin	SC	25 mg/ml	4 ml (100 mg)	■	Amgros
Venetoclax	Oralt	100 mg	112 stk.	■	Amgros
Cytarabin	IV	100 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Ondansetron	Oralt	4 mg	50 stk.	■	Amgros



Lægemiddel	Administra- tionsform	Styrke	Paknings- størrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Meropenem	IV	500 mg	10 stk.	■	Amgros
Piperacillin / tazobactam	IV	2g + 250 mg	10 stk.	■	Amgros
Paracetamol	Oralt	500 mg	20 stk.	■	Amgros
Lactulose	Oralt	667 mg	500 ml	■	Amgros
Levofloxacin	Inhalations- væske	240 mg	56 stk.	■	Amgros
Potassium chloride	Oralt	750 mg	100 stk.	■	Amgros
Metoclopramide	Oralt	10 mg	30 stk.	■	Amgros
Furosemide	Oralt	40 mg	100 stk.	■	Amgros
Allopurinol	Oralt	100 mg	100 stk.	■	Amgros
Hydroxycarbamide	Oralt	500 mg	100 stk.	■	Amgros
Allogen stamcelle- transplantation	SCT	-	-	904.674	(DRG2024 26MP22 - Allogen stamcelletrans- plantation)



2.2.2 Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostningerne omfatter administration af lægemidler og omkostninger til rutinemæssig monitorering. Ved administration af hhv. IV og subkutane injektioner anvendes følgende DRG-takst (2024) MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98 på 2.111 DKK. Dette gælder både ved administration af intervention, komparator og efterfølgende behandlinger. Frekvenser forbundet med administration og monitorering er de samme som i den fælles JNHB-analyse.

Tabel 4. Monitoreringsomkostninger

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Besøg hos hæmatolog	2.111	DRG 2024 MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98
Sygeplejerskebesøg	2.111	DRG 2024 MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98
Besøg hos praktiserende læge	156	Læger.dk - HONORARTABEL DAGTID Overenskomst om almen praksis 1. oktober 2023 til 1. april 2024 [Konsultation, 0101]
Besøg på skadestue	1.684	DRG 2024 MDC21 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 21MA98
Indlæggelsesdage	2.316	DRG 2024 For varighed af et DRG-sygehusforløb ud over trimpunktet betales en langliggertakst på 2.316 kr. pr. sengedag (2024 pris- og lønniveau), jf. Takstbekendtgørelsens § 9, stk. 2]
Billeddiagnostiske undersøgelser	2.142	DRG 2024 MR-scanning, ukompliceret, 30PR03
Knoglemarvsbiopsi	14.190	DRG 2024 Udtagning af knoglemarv til diagnostisk undersøgelse, 17PR01
Lumbalpunktur	10.561	DRG 2024 Udredning med lumbal perfusionsmåling, 01MP11
Transfusion af røde blodlegemer	4.218	DRG 2024 Transfusion af blod, øvrig, 16PR02
Transfusion af blodplader	4.218	DRG 2024 Transfusion af blod, øvrig, 16PR02
Transfusion af plasma	6.723	DRG 2024 Transfusion af plasma og/eller behandlet blod, 16PR01
Ophold på intensivafdeling	9.941	DRG 2024 Intensiv neurorehabilitering, kontrolindlæggelse, 26MP05



2.2.3 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinerådet anvender danske 2024 DRG-takster til estimering af omkostninger til uønskede hændelser. Bivirkningsrater er uændrede fra JNHB-analysen. Medicinerådet anvender de DRG-takster, som ansøger har indsendt.

Tabel 5. Bivirkningsomkostninger

	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Elektrokardiogram med forlænget QT-interval	19.623	DRG 2024, Hjerterytmie og synkope, 05MA07
Træthed	0	Antagelse
Febril neutropeni	2.111	DRG 2024, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98
Hypokaliæmi	2.111	DRG 2024, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98
Hyponatriæmi	2.111	DRG 2024, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98
Hypotension (lavt blodtryk)	2.307	Læger.dk - Takstkort 17A Intern Medicin 2023
Andre infektioner (undtagen lungebetændelse)	46.094	DRG 2024 Andre infektioner eller parasitære sygdomme, 18MA08
Nedsat blodpladetal	2.111	DRG 2024, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98
Lungebetændelse	35.426	DRG 2024, Lungebetændelse og pleuritis, pat. 18-59 år, 04MA14
Sepsis	50.299	DRG 2024, Sepsis, 18MA01
Trombocytopeni (lavt blodpladetal)	2.111	DRG 2024, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98
Differentieringssyndrom	2.111	DRG 2024, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 16MA98



2.2.4 Patientomkostninger

Medicinerådet inkluderer normalt patientomkostninger relateret til besøg på hospitalet (effektiv tid på hospitalet, ventetid samt transporttid til og fra hospitalet).

Medicinerådet har ikke modtaget informationen fra virksomheden og har derfor ikke inkluderet det i analysen, hvormed der er usikkerhed forbundet med betydningen af patientomkostninger for den samlede analyse.

2.3 Resultater

2.3.1 Resultat af Medicinerådets scenarie 1

De inkrementelle omkostninger mellem IVO+AZA og VEN+AZA er [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,73 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 2,4 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 3,3 mio. DKK pr. QALY.

Den estimerede QALY-gevinst er lidt højere i den danske analyse (0,73 vs. 0,69) end i JNHB-analysen som følge af anvendelse af EQ-5D-5L nytteværdier med danske præferencevægte. Specifikt vindes i Medicinerådets analyse lidt flere QALYs i EFS-stadiet for IVO+AZA relativt til VEN+AZA sammenlignet med JNHB-analysen. Den ændrede diskontering (3,5 % vs. 3 %) er af minimal betydning for både omkostninger og QALYs.

Administrationsomkostninger er lavere i den danske analyse, fordi DMC anvender en takst på 2.111 DKK mens TLV anvender en takst på 7.044 SEK.

Tabel 6. Resultatet af Medicinerådets scenario 1, diskonterede tal

	IVO + AZA (DKK)	VEN + AZA (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	394.649	214.759	179.891
Monitoreringsomkostninger (før og efter progression)	718.850	717.49	1.359
Bivirkningsomkostninger	23.104	31.179	-8.076
Efterfølgende behandling	128.675	131.201	-2.526
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,13	2,24	0,89
Totale QALY	2,38	1,65	0,73



	IVO + AZA (DKK)	VEN + AZA (DKK)	Forskel (DKK)
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 2.707.879 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 3.288.126 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	

2.3.2 Resultat af Medicinrådets scenarie 2

Scenarie 2 anvender samme model som scenarie 1 men antager ingen forskel i effekt mellem IVO+ AZA og VEN+AZA og en behandlingstid for begge lægemidler svarende til den ekstrapolerede behandlingstid for IVO+AZA i scenarie 1.

De inkrementelle omkostninger mellem IVO+AZA og VEN+AZA er [REDACTED] DKK.

Forskellen i omkostninger er primært afhængig af lægemiddelprisen for IVO og VEN, som afhænger af den estimerede behandlingstid. Der er mindre forskelle i monitorering og uønskede hændelser, som er medregnet, men ikke har afgørende betydning for resultatet.

Table 7. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, diskonterede tal

	IVO+AZA	VEN+AZA	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	394.649	399.281	-4.632
Monitoreringsomkostninger	718.850	713.438	5.412
Bivirkningsomkostninger	23.104	31.179	-8.076
Efterfølgende behandling	128.675	128.675	0
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	Beregnet med AIP: 1.903.110 DKK
			Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

2.3.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet viser resultatet for udvalgte følsomhedsanalyser fra JNHB-rapporten, som er af betydning for resultatet og af relevans for dansk klinisk praksis.



Scenarie 1

Tabel 8. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen i scenario 1, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,73	■	■
Ekstrapolering af OS med eksponentiel (gælder både IVO og VEN)	Usikkerhed omkring valg af ekstrapoleringskurver for OS	0,56	■	■
Ekstrapolering af OS med weibull (gælder både IVO og VEN)	Usikkerhed omkring valg af ekstrapoleringskurver for OS	0,86	■	■
HR for OS ml. IVO og VEN sættes til den nedre KI-værdi (0,47)	Usikkerhed omkring relativ effekt	1,35	■	■
HR for OS ml. IVO og VEN sættes til den øvre KI-værdi (1,18)	Usikkerhed omkring relativ effekt	-0,23	■	■ ■) ivosidenib har lavere effekt og lavere omkostninger)
Behandlingsstop ved år 5	Usikkerhed omkring hvornår behandlingen vil stoppes	0,73	■	■



Scenarie 2

Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen i scenario 2, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen		■
Behandlingsstop ved år 5	Usikkerhed omkring hvornår behandlingen vil stoppes	■ ■

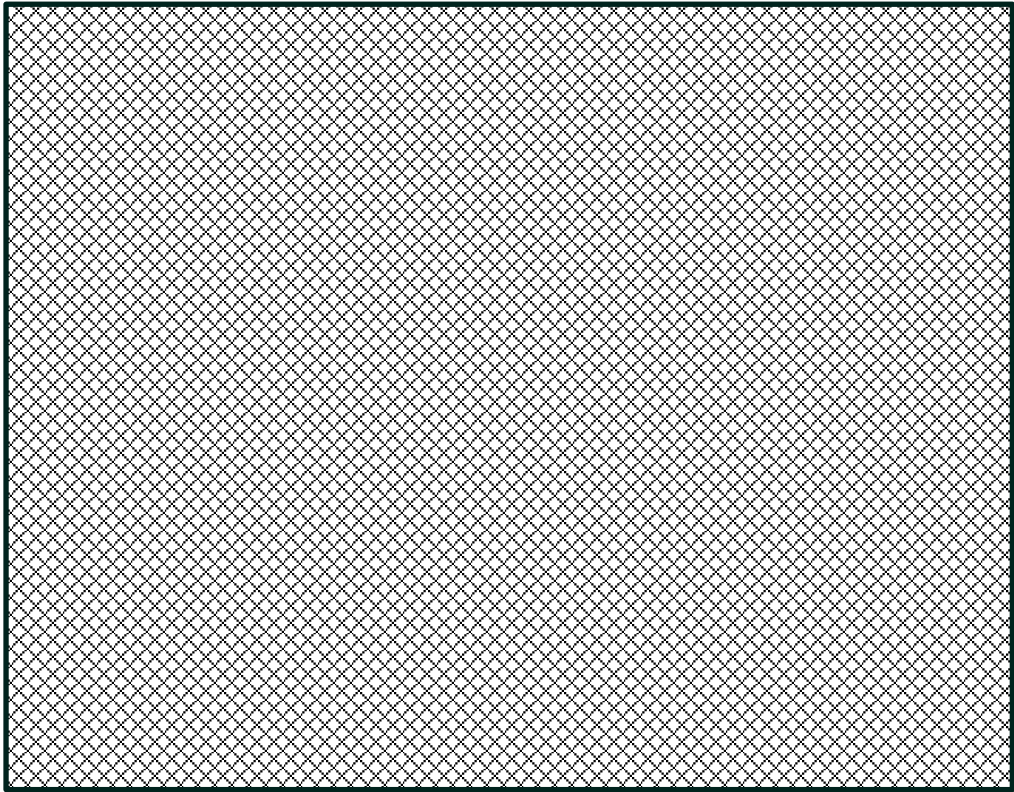
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der udføres en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) for scenario 1 for at estimere den samlede parameterusikkerhed. For hver parameter, der kan være behæftet med usikkerhed, tilskrives en plausibel sandsynlighedsfordeling, og modellens resultater simuleres et stort antal gange ved i hver simulering at trække en ny værdi fra parametrenes fordeling. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale variable såsom HR for overlevelse, fittingparametre til ekstrapoleringsfunktionerne for OS og EFS samt nytteværdier anvendt for helbredsstadierne.

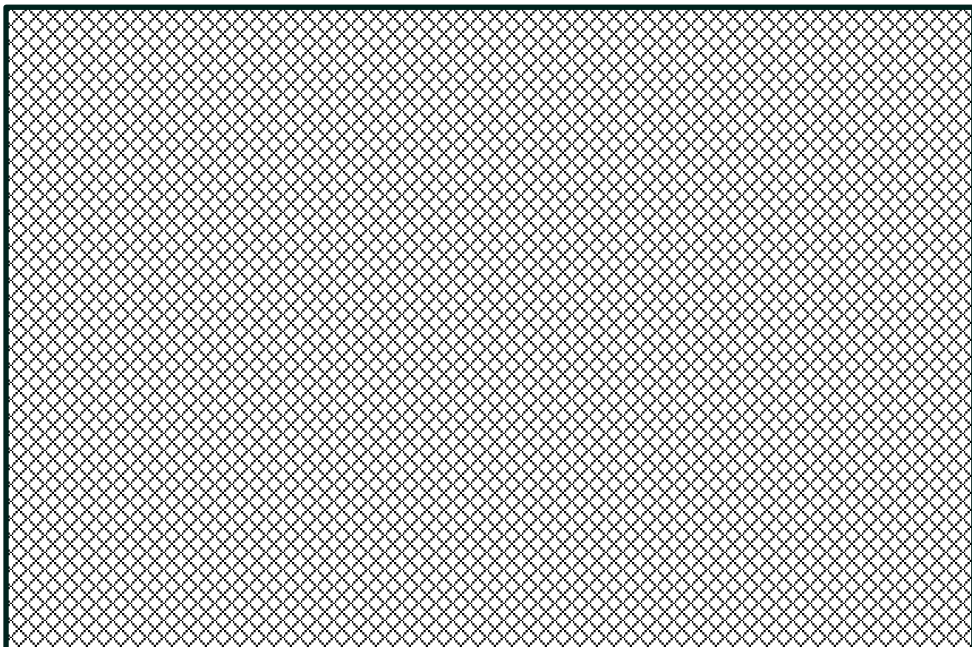
Hvor de deterministiske følsomhedsanalyser fx kan belyse valg mellem forskellige ekstrapoleringsmodeller (f.eks. Weibull vs. Eksponentiel-fordeling) og forskellige antagelser omkring behandlingsstop, belyser PSA'en følsomheden omkring parametrene i den valgte ekstrapoleringsmodel.

Da mange af parameterusikkerhederne bliver taget ud af scenario 2, og der ikke regnes QALY i scenario 2, foretages der kun en PSA for scenario 1.

Det fremgår figur nedenfor, at der er særlig stor usikkerhed forbundet med QALY-effekten, der spænder fra ca. -0,5 QALYs til ca. + 1,5 QALYs. Det store spænd skyldes usikkerheden omkring størrelsen af den relative effekt mellem IVO + AZA og VEN + AZA. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at den probabilistiske følsomhedsanalyse udelukkende analyserer usikkerheden i de inkluderede parametre. Analysen adresserer f.eks. ikke strukturelle usikkerheder fra den indirekte sammenligning (forskelle i studiepopulationer og studiedesigns), usikkerheder relateret til valg af model til ekstrapolering. Da disse antagelser har helt central betydning for både de estimerede omkostninger og effekter bør resultaterne af PSA'en fortolkes med forbehold.



Figur 1. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem IVO + AZA og VEN + AZA (Scenario 1)



Figur 2. Medicinrådets Cost Effectiveness Acceptability Curve for sammenligning mellem IVO + AZA og VEN + AZA (Scenario 1)



3. Budgetkonsekvenser

3.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der vil være ca. 13 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med IVO + AZA, og at markedsoptaget vil være [redacted] i år et og stige til [redacted] i år 5. Medicinrådet anvender ansøgers antagelser.

Tabel 10. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
IVO + AZA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VEN+AZA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke					
IVO + AZA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VEN+AZA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Scenarie 1

Baseret på Medicinrådets hovedanalyse i scenario 1, vurderer Medicinrådet, at anvendelse af IVO + AZA vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 14,8 mio. DKK i år 5.

Tabel 11. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser for IVO+AZA vs. VEN+AZA , mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Scenarie 2

Baseret på Medicinrådets hovedanalyse i scenario 2, vurderer Medicinrådet, at anvendelse af ivosidenib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 13,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 12. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser for IVO+AZA vs. VEN+AZA, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



4. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Takstsystem 2024 [internet]. 2023 [citeret 17. september 2024]. Tilgængelig fra: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/finansiering-og-afregning/takster/2024/takstvejledning_2024.pdf
2. Foreningen af Praktiserende Speciallæger. Takstkort 29A - laboratorieundersøgelser. 2024 [citeret 17. september 2024]; Tilgængelig fra: <https://laeger.dk/media/sn5et2xh/laboratorieundersogelser-april-2024.pdf>



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Forperson

Kim Theilgaard-Mönch
Overlæge, dr. med.

Indstillet af

Region Hovedstaden

Medlemmer

Ingolf Mølle
Overlæge

Region Midtjylland

Claus Werenberg Marcher (næstforperson)
Specialeansvarlig overlæge

Region Syddanmark

Morten Krogh Jensen
Overlæge, dr.med.

Region Sjælland

Henrik Sengeløv
Professor, overlæge

Region Hovedstaden

Rikke Holck Hansen
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kim Dalhoff
Professor

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Bodil Als-Nielsen
Overlæge

Dansk Pædiatrisk Selskab

Deltager ikke

Danske Patienter



6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. januar 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk