HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 29.08.2022

Kl.: 08.30 – 10.30

Sted: Grev Wedels plass 5 / Teams

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Knut Georg Hartviksen, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Bjørn Guldvog, helsedirektør – observatør
Olav Slåttebrekk, ass. helsedirektør – vararepresentant til helsedirektør

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Martin Lerner, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.	Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tlf.:	Sted/Dato:
	22/00028	Ellen Nilsen / 997 49 706	Oslo, 29. august 2022

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 29. august 2022 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 29. august 2022 klokka 08:30 – 10:30
Møtested: Grev Wedels plass 5 / Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller mail ellen.nilsen@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 090–2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 29. august 2022.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 090-2022	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 091-2022	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 20. juni 2022
Sak 092-2022	ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling
Sak 093-2022	ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - Revurdering
Sak 094-2022	ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne – Ny vurdering
Sak 095-2022	ID2020_077 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib
Sak 096-2022	ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib
Sak 097-2022	ID2020_076 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi - Revurdering
Sak 098-2022	ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10
Sak 099-2022	ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Sak 100-2022	ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi
Sak 101-2022	ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner
Sak 102-2022	ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter
Sak 103-2022	ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) - Revurdering
Sak 104-2022	ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling - Revurdering
Sak 105-2022	ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen - Revurdering
Sak 106-2022	ID2019_056 Kirurgi ved sykelig overvekt – vurdering av kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt
Sak 107-2022	ID2022_094 Nitisinon (Orfadin, Nitisinone Dipharma, Nitisinone MDK) til behandling av hereditær tyrosinemi og alkoptonuri
Sak 108-2022	Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte: *A.* ID2019_132 Bupivakaine/meloksikam (Zynrelef) til lokal behandling av postoperativ smerte. *Firma har ikke levert pristilbud* ID2020_109 Bevacizumab (Ipique) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes. *EMA avslått MT-søknad* ID2021_068 Aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom. *MT trukket* B. To gruppeunntak gitt i fagdirektørmøte 20. juni 2022
Sak 109-2022	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder
Sak 110-2022	Eventuelt

Oslo, 23. august 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 091– 2022 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 20. juni 2022

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 20. juni 2022 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 20. juni 2022 godkjennes.

Oslo, 23. august 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 20. juni 2022

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tlf.:	Sted/Dato:
22/00028	Ellen Nilsen / 997 49 706	Oslo, 29.08.2022

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	20. juni 2022 klokka 09:00 – 10:30
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen / Teams

Tilstede

Navn:	
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Cecilie Daae	adm. direktør, Helse Nord RHF
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Observatører:	
Olav V. Slåttebrekk	assisterende helsedirektør
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Bjørn Egil Vikse	observatør fra Helse Vest RHF
Sekretariatet:	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder
Mirjam Helene Pletanek Klingenberg	kommunikasjonsrådgiver, Helse Vest RHF
Bisittere:	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Henrik A. Sandbu	konst. fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Martin Lerner	avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (sekretariat Bestillerforum)
Iselin Dahlen Syversen	avdelingsleder, Sykehusinnkjøp HF (sak 084-2022, 085-2022)

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)

Sak 071-2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning
Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 072-2022 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 23. mai 2022

Beslutning:
Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. mai 2022 godkjennes.

Sak 073-2022 ID2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Tilgjengelig dokumentasjon viser liten eller ingen forskjell i infeksjonsforekomst ved bruk av laminær ventilasjon (LAF) sammenlignet med annen ventilasjon. Det er lav tillit til resultatene. Det er derfor ikke mulig å gi en anbefaling om valg av type ventilasjon ut fra denne metodevurderingen alene, men resultatene kan benyttes som en del av en bredere vurdering der også andre relevante forhold tas i betraktning.

Sak 074-2022 ID2021_079 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) innføres til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne.

2. Det forutsetter at prisene er lik eller lavere enn de prisene som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk når nye innkjøpsavtaler på legemidlene trer i kraft, planlagt til 01.12.2022.

Sak 075-2022 ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Pemigatinib (Pemazyre) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

2. Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 076-2022 ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Belantamabmafodotin (Blenrep) innføres ikke som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.

2. Det er ikke dokumentert at belantamabmafodotin (Blenprep) har en klinisk nytte som tilsier at legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre tilgjengelige behandlingsalternativer.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 077-2022 ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom

Beslutning:
Saken ble ikke behandlet i påvente av ytterligere informasjon.

Sak 078-2022 ID2019_102 Imlifidase (Idefirix) til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Imlifidase (Idefirix) innføres ikke til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet mot vevstyper (HLA) og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.

2. Prisen for legemidlet er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 079-2022 ID2021_005 Tralokinumab (Adtralza) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Tralokinumab (Adtralza) innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

2. Det er ikke vist fordeler som kan tilsi en høyere pris enn andre tilgjengelige behandlingsalternativer.

Sak 080-2022 ID2021_099 Diroksimelfumarat (Vumerity) til behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) hos voksne

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Diroksimelfumarat (Vumerity) innføres til behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) hos voksne.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Det er ikke dokumentert fordeler som tilsier at diroksimelfumarat (Vumerity) kan ha en høyere pris enn andre fumarater til samme indikasjon.

4. Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av neste anbud, planlagt til 01.05.2023.

Sak 081-2022 ID2022_057 Hydroksykarbamid (Siklos) til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn > 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Hydroksykarbamid (Siklos) innføres ikke til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn > 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom.

2. Prisen for behandlingen er for høy.

Sak 082-2022 ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av villtype eller arvelig transtyretin amyloidose kardiomyopati (ATTR-CM) hos voksne - Revurdering

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Tafamidis (Vyndaqel) innføres til behandling av villtype eller arvelig transtyretin amyloidose kardiomyopati (ATTR-CM) hos voksne.

2. Behandlingen skal gjennomføres i henhold til følgende kriterier:
   - Oppstart av behandling kan kun gjøres av kardiolog med erfaring i behandling av transtyretin amyloidose (ATTR), ansatt ved universitetssykehus eller annet helseforetak med kardiologisk enhet med kompetanse på behandling for denne pasientgruppen.
   - Pasienten må ha en sikkert diagnostisert ATTR kardiomyopati, vanligvis med nukleær-medisinsk påvist amyloid i myokard. Pasienten skal ved oppstart være i NYHA-klasse I eller II.
   - Pasienten skal ha en forventet gjenstående levetid betydelig over 18 måneder.
   - Ved progresjon til vedvarende (minst 6 måneder) NYHA-klasse III, skal beslutning om å fortsette behandlingen tas i samråd med kardiolog med erfaring i behandling av ATTR, ansatt ved universitetssykehus eller annet helseforetak med kardiologisk enhet med kompetanse på behandling for denne pasientgruppen.
   - Ved *rask* progresjon til vedvarende NYHA-klasse III i løpet av 6 måneder etter initiert behandling, bør behandlingen avsluttes.

3. Dette er en pris-volum avtale og forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

4. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.07.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 083-2022 ID2022_077 - 098 Legemidler til bruk ved sjeldne sykdommer der finansieringsansvaret er overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten

Beslutning:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Lanreotid (Ipstyl®, Myrelez®) innføres til bruk ved nevroendokrine svulster
   Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

   Oktreotid (Sandostatin®, Sandostatin LAR®, Octreoanne®) innføres til bruk ved nevroendokrine svulster
   Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

   Eltrombopag (Revolade®) innføres til bruk ved tromcoytopeni/anemi
   Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

   Betain (Cystadade®) innføres til bruk ved homocystinuri
   Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

   Deferasiroks (Deferasirox Accord®, Exjade ®) innføres til bruk ved thalassemia major
   Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

   Deferipron (Ferriprox®) innføres til bruk ved thalassemia major
   Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

   Deksametason tabletter 40 mg (Neofordex®) innføres til bruk ved myelomatose
   Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

   Deksrazoksan (Savene®) innføres til bruk ved cytostatikatoksisitet
   Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

   Histamin (Ceplene®) innføres til bruk ved akutt myelogen leukemi
   - se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

   Hydrokortison (peroral bruk) (Alkindi®, Plenadren®) innføres til bruk ved binyrebark-insuffisiens
   Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

   Isavukonazolsulfat (Cresemba®) innføres til bruk ved invasiv aspergillose
   Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Kargluminsyre (Carbaglu®, Ucedane®) innføres til bruk ved hyperammonemi
Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Ketoconazole (peroral bruk) (Ketoconazole HRA®) innføres til bruk ved cushings syndrom
Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

Merkaptamin (Cystagon®, Procysbi®) innføres til bruk ved nefropatisk cystinose
Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Merkaptamin øyedråper (Cystadrops®) innføres til bruk ved cystinose med avleiringer av cystinkrystaller i hornhinnen
Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

Modafinil (Modiodal®) innføres til bruk ved narkolepsi
Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

Natriumoksybat (Xyrem®, Natriumoksybat Kalceks®) innføres til bruk ved narkolepsi med katapleksi
Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®) innføres til bruk ved hereditært tyrosinemi type 1
Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Riluzol (Rilutek®, Riluzol®) innføres til bruk ved ALS (amytrofisk lateral sklerose)
Fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Rufinamid (Inovelon®) innføres til bruk ved epilepsi
Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

Sinkacetat (Wilzin®) innføres til bruk ved Wilsons sykdom
Fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

Stiripentol (Diacomit®) innføres til bruk ved epilepsi
- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

2. Det forutsetter at prisene er lik eller lavere enn de prisene som er grunnlaget for beslutningene.

3. Behandlingene kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 084-2022 Avtaleverk for gen- og celleterapier

Beslutning:

- Beslutningsforum gir sin tilslutning til avtaleverket for gen- og celleterapier.
- Avtaleverket skal i bruk fra 1. juli og skal ligge til grunn for nye gen- og celleterapier som blir vurdert i Beslutningsforum etter denne dato.
- Sykehusinnkjøp HF vil forelegge en erfaringsrapport med avtaleverket etter ett år.

Sak 085-2022 Orienteringssak. Forhandlinger for Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi

Beslutning:
Beslutningsforum for nye metoder ber om at det arbeides videre med saken.

Sak 086-2022 Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte

A. Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 09. juni 2022

   Beslutning:
   Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 09. juni 2022 tas til orientering og nettsidene til nye metoder oppdateres i henhold til fagdirektørenes beslutning/konklusjon.

B. Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 23. mai 2022

   Beslutning:
   Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 23. mai 2022 tas til orientering og nettsidene til nye metoder oppdateres i henhold til fagdirektørenes beslutning/konklusjon.

Sak 087-2022 Referatsak. ID2019_056 Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. Innspill fra Sykehuset i Vestfold HF.

Beslutning:
Saken tas opp igjen på neste møte i Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 088-2022 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:
Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 10. juni 2022 tas til orientering.

Sak 089-2022 Eventuelt

Det var ingen saker under eventuelt.

Oslo 29. august 2022

Inger Cathrine Bryne Helse Vest RHF	Stig A. Slørdahl Helse Midt-Norge RHF
Terje Rootwelt Helse Sør-Øst RHF	Cecilie Daae Helse Nord RHF

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 092 – 2022 ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

2. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til allerede tilgjengelige behandlingsalternativer.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 17.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) ikke innføres til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til allerede tilgjengelige behandlingsalternativer.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering, med vurdering av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av upadacitinib sammenlignet med dupilumab i henhold til *ID2021_085 upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling,* og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Abbvie.

Sykehusinnkjøp HF har utarbeidet prisnotat i henhold til bestilling.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem, er en kronisk, fluktuerende hudsykdom. De fleste av pasientene debuterer med symptomer i det første leveåret, og 70 % av pasientene vil utvikle sykdommen før voksen alder. Det er anslått at mellom 2 og 10 % av voksne har atopisk dermatitt, og at 10 -20 % av disse har moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Sykdommen kjennetegnes av rød og inflammatorisk, ofte tykk og læraktig hud, sterk kløe, tørr hud med redusert evne til å holde på fuktighet og redusert barrierefunksjon. Sykdommen gir relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrrelser og smerter, og er ofte assosiert med andre allergiske lidelser og psykiatriske komorbiditeter.

Alvorlighet og prognosetap

Dette er en forenklet metodevurdering og Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasient-populasjon, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på 9,6 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Dupilumab, baricitinib og abrocitinib er innført til behandling av alvorlig atopisk dermatitt, og det er ikke forventet at en innføring av upadacitinib vil føre til en økning i pasientantallet. I metode-vurderingen av dupilumab for voksne og ungdom ≥12 år anslo Legemiddelverket at vel 1000 pasienter med atopisk dermatitt er aktuelle for behandling.

Behandling med upadacitinib (Rinvoq)

Den aktuelle indikasjonen er en indikasjonsutvidelse godkjent av den europeiske legemiddel-myndigheten (EMA) 24.08.2021. Upadacitinib (Rinvoq) er tidligere godkjent for behandling ved revmatoid artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt.

Indikasjon aktuell for denne vurderingen

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom ≥12 år, som er kandidater for systemisk behandling. Upadacitinib kan brukes både med og uten topikale kortikosteroider.

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinaser (JAK). JAK formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktig blant annet i regulering av inflammasjon og immunrespons. En hemming av JAK vil bremse aktiveringen av intracellulære signalveier og redusere inflammasjonsprosessen.

Dosering

Voksne ≥18 år: Anbefalt dose er èn depottablett à 15 mg eller èn depottablett à 30 mg èn gang daglig basert på pasientens tilstand. 30 mg kan være riktig ved høy sykdomsbyrde eller utilstrekkelig respons på 15 mg. Laveste effektive dose bør vurderes for vedlikeholdsbehandling.
Eldre ≥65 år: Anbefalt dose er èn depottablett à 15 mg èn gang daglig. Doser >15 mg anbefales ikke.
Ungdom 12- 17 år ≥30 kg: Anbefalt dose er èn depottablett à 15 mg èn gang daglig.

Seponering av upadacitinib bør vurderes hos pasienter som ikke har noen terapeutisk nytte etter 12 uker med behandling.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med upadacitinib er øvre luftveisinfeksjon, akne, herpes simplex, hodepine, økt kreatinfosfokinase, hoste, follikulitt, smerte i abdomen, kvalme, nøytropeni, pyreksi og influensa. De mest vanlige alvorlige bivirkningene er alvorlige infeksjoner.

For utfyllende informasjon om upadacitinib henvises det til preparatomtalen for Rinvoq.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det foreligger ingen nasjonal retningslinje for behandling av atopisk dermatitt utgitt av Helsedirektoratet. Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utformet veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, oppdatert i september 2021. Følgende krav til alvorlighetsgrad er anbefalt: Eczema Area Severity Index (EASI)-skår ≥ 21 og Patient-oriented eczema measure (POEM)-skår ≥ 17 og Dermatology Life Quality Index (DLQI)-skår ≥ 11. Siden sykdommen ofte har et fluktuerende forløp, bør pasienten ha hatt alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder. Når det gjelder krav til tidligere gjennomført behandling sier anbefalingene at biologiske legemidler og JAK-hemmere kan brukes når behandlingsmål ikke er nådd eller effekten er kortvarig ved bruk av topikal behandling og/eller lysbehandling, og når minst én systemisk behandling er forsøkt i minst 3 måneder. Fuktighetsgivende kremer og lokal anti-inflammatorisk behandling brukes i tillegg etter gjeldende retningslinjer. Ved manglende adekvat respons bør biologisk behandling stoppes etter 16 uker. Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 månedene anbefales det å stoppe behandlingen og gjenoppta behandlingen ved behov.

Effektdokumentasjon
Tre fase-III placebokontrollerte studier lå til grunn for den europeiske legemiddelmyndigheten EMA sin utstedelse av markedsføringstillatelse for upadacitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år, som er aktuelle for systemisk behandling. De tre fase III studiene var: to monoterapistudier (Measure Up 1 og Measure Up 2) og en studie med upadacitinib brukt i kombinasjon med topikale kortikosteroider (AD Up).

I tillegg har Abbvie levert data fra Heads Up studien som var en randomisert, dobbeltblindet fase IIIb studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av upadacitinib med dupilumab.

Abbvie har gjennomført et systematisk litteratursøk for å innhente studier til en nettverksmetaanalyse (NMA) for en indirekte sammenligning av upadacitinib med baricitinib. Legemiddelverket har ikke vurdert denne ettersom det foreligger en direkte sammenlignende studie mot en relevant komparator.

Measure Up 1 & 2
Measure Up 1 & 2 er to dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III studier hvor pasientene ble randomisert til å motta enten upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg i monoterapi eller placebo én gang daglig i 16 uker. Noen av effektmålene var forbedring i EASI, DLQI og POEM.

Forbedring i EASI score over 75 % etter 16 uker:

	Measure Up 1	**Measure Up 2**
Placebo	16 %	13 %
Upadacitinib 15 mg	70 %	60 %
Upadacitinib 30 mg	80 %	73 %

Forbedring i DLQI og POEM (livskvalitet) på ≥ 4 etter 16 uker:
Om lag 80 % av pasientene i 30 mg upadacitinib-armen og over 70 % i 15 mg upadacitinib-armen i Measure Up 1 & 2 fikk en forbedring i DLQI og POEM på ≥ 4. For placebo-gruppen var andelen i underkant av 30 %. Begge upadacitinib-dosene viste overlegen (superior) effekt sammenlignet med placebo, og en doseavhengig effekt ble observert.

AD Up
AD Up er en dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III studie hvor pasientene ble randomisert til å motta enten upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg eller placebo én gang daglig i 16 uker i kombinasjon med topikale kortikosteroider.

Forbedring i EASI score over 75 % etter 16 uker:

	Ad Up
Placebo	26 %
Upadacitinib 15 mg	65 %
Upadacitinib 30 mg	77 %

Ifølge tilbakemelding fra kliniker i en tidligere metodevurdering for samme indikasjon, har behandling i kombinasjon med topikale kortikosteroider vært mest vanlig i norsk klinisk praksis. AD Up studien gjenspeiler et slikt behandlingsregime.

Heads Up

Heads Up er en kontrollert, dobbeltblindet, multisenter, internasjonal fase IIIb studie. Studien sammenligner effekten og sikkerheten til upadacitinib med dupilumab for behandling av voksne personer med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Bare dosering på 30 mg upadacitinib ble brukt i studien.

Forbedring i EASI score over 75 % etter 16 uker:

	Heads Up
Dupilumab	61%
Upadacitinib 30 mg	71%

Resultatene viser at upadacitinib 30 mg har signifikant bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. I denne perioden ser det ut til at mereffekten er størst i starten (4 uker), og deretter avtar noe. Relativ effekt mellom upadacitinib og dupilumab på lengre sikt er ikke kjent. I klinisk praksis vil både 15 mg og 30 mg upadacitinib være i bruk. Denne studien gir ikke svar på relativ effekt av upadacitinib 15 mg sammenlignet med dupilumab. En doseavhengig respons for upadacitinib ble observert i Measure Up 1 & 2. Livskvalitet (POEM og DLQI) ble ikke målt i studien. Klinikere har i tidligere metodevurderinger av atopisk dermatitt uttalt at effekten på livskvalitet er minst like viktig å vurdere, som reduksjon i EASI-score.

Det var noe høyere forekomst av bivirkninger i upadacitinib 30 mg-armen enn i dupilumab-armen i studien. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir mindre bivirkninger enn upadacitinib 30 mg.

Det vises til metodevurderingen fra side 13 for nærmere beskrivelse av studiene og resultatene.

Helseøkonomi

Upadacitinib (Rinvoq) er av spesialistgruppen i LIS ansett som faglig et likeverdig alternativ til andre preparater med samme indikasjon. Upadacitinib inngår i LIS TNF BIO anbudet. Dupilumab injeksjon, baricitinib tabletter og abrocitinib tabletter er innført til bruk ved aktuell indikasjon.

Pristilbud

Abbvie har bekreftet 28.09.2021 at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
040078	Rinvoq depottablett 15 mg (2*49)	33 571, 20	[redacted]
515626	Rinvoq depottablett 15 mg (28)	7 514, 84	[redacted]
409555	Rinvoq depottablett 30 mg (28)	19 199, 10	[redacted]

Med dosering 15 mg én gang daglig i henhold til SPC tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Tilsvarende månedskostnad blir [redacted] LIS-AUP. I henhold til SPC kan 30 mg én gang daglig være riktig dose for pasienter med høy sykdomsbyrde, eller for pasienter med utilstrekkelig respons på 15 mg. Dette gir års- og månedskostnad på henholdsvis [redacted] og [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet
Legemiddelverket har, i henhold til bestilling, vurdert relativ effekt og sikkerhet av upadacitinib vs dupilumab. Det er ikke utført beregning av kostnadseffektivitet.

LIS TNF/BIO anbudet
Upadacitinib (Rinvoq) er av spesialistgruppen i LIS ansett som faglig likeverdig alternativ til andre preparater med samme indikasjon og inngår i LIS TNF BIO anbudet. Dupilumab injeksjon, baricitinib tabletter og abrocitinib tabletter er innført til bruk ved aktuell indikasjon. Det ble mottatt tilbud på Rinvoq i forbindelse med anbudskonkurransen LIS2206b. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av Rinvoq sammenlignet med de andre innførte legemidlene basert på anbudspris i LIS 2206b TNF BIO gjeldende fra 01.02.2022- 31.01.2023.

Preparat	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
Rinvoq (upadacitinib) 15 mg depottabletter	[redacted]
Rinvoq (upadacitinib) 30 mg depottabletter	[redacted]

Preparat	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
Cibinqo (abrocitinib) tabletter^	[redacted]
Dupixent (dupilumab) 200 mg ferdigfylt sprøyte/penn #	[redacted]
Dupixent (dupilumab) 300 mg ferdigfylt sprøyte/penn #	[redacted]
Olumiant (baricitinib) tabletter^	[redacted]

^kun innført til pasienter ≥18 år. #innført til pasienter ≥6 år

[redacted] Abroticinib ble besluttet innført i februar 2022 til [redacted] Abroticinib 200 mg har også vist bedre effekt enn dupilumab.

I henhold til SPC kan 30 mg være riktig dose for pasienter med høy sykdomsbyrde, samt for pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av 15 mg dosen. Det er ikke kjent hvor stor andel av pasientene som ikke får tilstrekkelig effekt av den laveste dosen. Avhengig av hvilken vekting av forbruket som legges til grunn, blir legemiddelkostnadene for 2 års behandling som følger:

Fordeling 15 mg/ 30 mg upadacitinib	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
30/70	[redacted]
50/50	[redacted]
70/30	[redacted]

Hvis upadacitinib skal innføres vil det være med de samme forutsetningene som for innføring av baricitinib, abrocitinib og dupilumab, dvs til pasienter som oppfyller kravene til alvorlig atopisk dermatitt i NFDV sine retningslinjer. Dette er pasienter som har høy sykdomsbyrde, noe som kan bety at en større andel av pasientene vil ha behov for 30 mg upadacitinib. [redacted]

Budsjettkonsekvenser
Det forventes at Rinvoq erstatter andre legemidler til etablert pasientgruppe ved atopisk dermatitt. Bruken vil dermed være avhengig av plassering i LIS-anbefalingene. Det antas derfor at budsjett-konsekvensene vil være ubetydelige.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom upadacitinib blir besluttet innført av Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av upadacitinib (Rinvoq) i andre land
Sverige: Rinvoq har subvention med særskilte vilkår[1]. For atopisk dermatitt er dette: *Subventioneras endast för patienter med atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.*

Danmark: Metodevurdering pågår[2]

Skottland: Innført med begrensninger[3]: Upadacitinib er innført for behandling av moderat til alvorlig eksem hos voksne og ungdom ≥12 år, som er kandidater for systemisk behandling, med følgende begrensning: «*patients who have had an inadequate response to at least one conventional systemic immunosuppressant such as ciclosporin, or in whom such treatment is considered unsuitable».*

England: Metodevurdering pauset [4], innlemmet i en fullstendig metodevurdering som inkluderer abrocitinib og tralokinumab. Denne er forventet ferdig i oktober 2022.

Vurdering fra fagdirektørene
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, forenklet metode-vurderingen av 25.05.2022 utført av Legemiddelverket og notat av 15.06.2022 fra Sykehusinnkjøp HF.

Det er anslått at mellom 2 og 10 % av voksne har atopisk dermatitt, hvorav 10-20 % har moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Sykdommen kjennetegnes av rød og inflammatorisk hud og sykdommen gir relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrrelser og smerter. Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering beregnet et absolutt prognosetap på 9,6 QALYs. Dupilumab, baricitinib og abrocitinib er innført til behandling av alvorlig atopisk dermatitt, og det er ikke forventet at en innføring av upadacitinib vil føre til økt pasientantall.

Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved behandling med upadacitinib vs. dupilumab. Upadacitinib 30 mg daglig har i en direkte sammenlignende studie dokumentert bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. Studien gir ikke svar på relativ effekt av upadacitinib 15 mg daglig sammenlignet med dupilumab. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir noe mindre effekt enn upadacitinib 30 mg, men signifikant bedre enn placebo.

Upadacitinib (Rinvoq) er av spesialistgruppen i LIS ansett som et faglig likeverdig alternativ til andre preparater som inngår i LIS TNF BIO anbudet. [redacted]

[1] https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20201009000044
[2] https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/upadacitinib-rinvoq-atopisk-eksem
[3] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-full-smc2417/
[4] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10597

[redacted]

Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) ikke innføres til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til allerede tilgjengelige behandlingsalternativer.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye Metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021_085_Upadacitinib_Rinvoq_moderat%20til%20alvorlig%20atopisk%20eksem%20subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/konst. fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 30.06.2022

Sak til beslutning: ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling

Denne saken ble først sendt til beslutning 04.01.2022. Etter den tid er metodevurderingen og prisnotatet oppdatert. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt oppdatert metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 30.06.2022 klarert at oppdatert metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Ellen

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.06.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	24.08.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21.05.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08.07.2021
Opprinnelig Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	17.12.2021
Saksbehandlingstid opprinnelig rapport hos Legemiddelverket	162 dager hvorav 0dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 162 dager.
Oppdatert rapport ferdigstilt	25.05.2022*
Saksbehandlingstid oppdatert rapport hos Legemiddelverket	321 dager fra mottatt dokumentasjon første gang (08-07-2021). 160dager fra opprinnelig rapport
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	17.11.2021 – endelig rapport 30.05.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	08.09.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	28.09.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	15.06.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	211dager hvorav 195dager i påvente av endelig rapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 16dager
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	15.06.2022 **
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	30.06.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

*) Det kom innspill på opprinnelig rapport, som medførte at metodevurderingsrapporten og prisnotatet måtte oppdateres

**) Saken ble først sendt til utkvittering 04.01.2022, etter den tid er metodevurdering og prisnotat oppdatert

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Henrik Sandbu

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 15. juni 2022

ID2021_085: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 25.05.2022, der Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved bruk av upadacitinib sammenlignet med dupilumab i henhold til bestilling ID2021_085 og godkjent preparatomtale.

Ved beslutning i Beslutningsforum 14.02.2022 ble et annet legemiddel, ID2021_053 abrocitinib (Cibinqo), innført til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne. I tillegg vurderes også for tiden ID2021_005 tralokinumab (Adtralza) til samme indikasjon hos voksne.

Upadacitinib (Rinvoq) er fra tidligere innført i spesialisthelsetjenesten for behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (ID2019_098), samt behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs (ID2020_080). Upadacitinib (Rinvoq) er ansett som faglig likeverdig alternativ til andre preparater og inngår i LIS TNF BIO anbudet.

Pristilbud

Abbvie har bekreftet 28.09.2021 at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
040078	Depottablett 15 mg (98)	33 571,20	[redacted]
515626	Depottablett 15 mg (28)	7 514,84	
409555	Depottablett 30 mg (28)	19 199,10	

Med dosering 15 mg én gang daglig i hht. SPC tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Tilsvarende månedskostnad blir [redacted] LIS-AUP.

I hht. SPC kan 30 mg én gang daglig være riktig dose for pasienter med høy sykdomsbyrde, eller for pasienter med utilstrekkelig respons på 15 mg. Dette gir års- og månedskostnad på henholdsvis [redacted] og [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har, i henhold til bestilling, vurdert relativ effekt og sikkerhet av upadacitinib vs dupilumab, og det er ikke utført beregning av kostnadseffektivitet:

Upadacitinib 30 mg daglig har i en direkte sammenlignende studie vist bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. Studien gir imidlertid ikke svar på relativ effekt av upadacitinib 15 mg daglig sammenlignet med dupilumab. I klinisk praksis vil også upadacitinib 15 mg bli brukt i tråd med anbefalingene i preparatomtalen, men denne doseringen var ikke med i studien. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir noe mindre effekt enn upadacitinib 30 mg, men signifikant bedre effekt enn placebo.

Det var noe høyere forekomst av bivirkninger i upadacitinib 30 mg-armen enn i dupilumab-armen i studien. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir mindre bivirkninger enn upadacitinib 30 mg.

LIS TNF/BIO anbudet

Det ble mottatt tilbud på Rinvoq i forbindelse med anbudskonkurransen LIS2206b. Med bakgrunn i forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket, kan derfor Rinvoq tas i bruk til atopisk dermatitt dersom kostnadene ikke er vesentlig høyere enn øvrige legemidler til samme indikasjon. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av Rinvoq sammenlignet med legemidler basert på anbudspris i LIS 2206b TNF BIO gjeldende fra 01.02.2022- 31.01.2023. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP oppdatert med grossistavanse gjeldende fra 01.01.2022.

Preparat	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
Rinvoq (upadacitinib) 15 mg depottabletter	[redacted]
Rinvoq (upadacitinib) 30 mg depottabletter	

Preparat	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
Cibinqo (abrocitinib) tabletter^	[redacted]
Dupixent (dupilumab) 200 mg ferdigfylt sprøyte/penn #	
Dupixent (dupilumab) 300 mg ferdigfylt sprøyte/penn #	
Olumiant (baricitinib) tabletter^	

^kun innført til pasienter ≥18 år. #innført til pasienter ≥6 år

[redacted]

Legemiddelverket har ikke vurdert hvor stor andel av pasientene som vil ha behov for hhv. 15 mg og 30 mg dosene i norsk klinisk praksis. I hht. SPC kan 30 mg dosen være riktig for pasienter med høy sykdomsbyrde, samt for pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av 15 mg dosen. Det er ikke kjent hvor stor andel av pasientene som ikke får tilstrekkelig effekt av den laveste dosen. Det er i imidlertid pasienter med *alvorlig* atopisk dermatitt som er aktuelle for behandling med disse

legemidlene i norsk klinisk praksis, hvilket vil tilsi en høyere andel pasienter med høy sykdomsbyrde sammenlignet med studiegrunnlaget til Rinvoq. Avhengig av hvilken vekting av forbruket som legges til grunn, blir legemiddelkostnadene for 2 års behandling som følger:

Fordeling 15 mg/ 30 mg upadacitinib	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
30/70	[redacted]
50/50	
70/30	

Budsjettkonsekvenser

Det forventes at Rinvoq erstatter andre legemidler som er innført til aktuell indikasjon. Bruken vil være avhengig av plassering i LIS-anbefalingene.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom upadacitinib blir besluttet innført i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet tas i bruk ved beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av upadacitinib (Rinvoq) i andre land

Sverige: Rinvoq har subvention med særskilte vilkår[1]. For atopisk dermatitt er dette: *Subventioneras endast för patienter med atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.*

Danmark: Metodevurdering pågår[2]

Skottland: Innført med begrensninger[3]: Upadacitinib er innført for behandling av moderat til alvorlig eksem hos voksne og ungdom ≥12 år, som er kandidater for systemisk behandling, med følgende begrensning: «*patients who have had an inadequate response to at least one conventional systemic immunosuppressant such as ciclosporin, or in whom such treatment is considered unsuitable».*

England: Metodevurdering pauset [4], innlemmet i en fullstendig metodevurdering som inkluderer abrocitinib og tralokinumab. Denne er forventet ferdig i oktober 2022.

Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved behandling med upadacitinib vs. dupilumab. Upadacitinib 30 mg daglig har i en direkte sammenlignende studie vist bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. Med tilbudt pris er legemiddelkostnadene for Rinvoq, [redacted] Det er

[1] https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20201009000044
[2] https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/upadacitinib-rinvoq-atopisk-eksem
[3] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-full-smc2417/
[4] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10597

usikkert hvor stor andel av pasientene som vil ha behov for 30 mg dosering. Høyere dosering gjør behandling med upadacitinib mer kostbart. I norsk klinisk praksis forventes de aktuelle pasientene å ha en høyere sykdomsbyrde enn pasientene som er inkludert i de kliniske studiene.

Dersom Beslutningsforum beslutter å ta i bruk Rinvoq til alvorlig atopisk eksem, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Sivertsen
Fagrådgiver

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	17.11.2021	Endelig rapport: 30.05.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	08.09.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	28.09.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	15.06.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	211 dager hvorav 195 dager i påvente av endelig rapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 16 dager.	

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 093 – 2022 ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - Revurdering

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - Revurdering*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Velmanase alfa (Lamzede) innføres ikke til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

2. Det er ikke dokumentert at velmanase alfa medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemiddelet som fortsatt er høy.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - Revurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 19.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at velmanase alfa (Lamzede) ikke innføres til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

Det er ikke dokumentert at velmanase alfa medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemiddelet som fortsatt er høy.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering av velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. Metodevurderingen er en revurdering av ID2017_119. Basert på denne metodevurderingen, besluttet Beslutningsforum i sak 153-2018 at Lamzede til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfamannosidose ikke skulle innføres (ID2017_119) med begrunnelse i usikker dokumentasjon og svært høy pris.

Leverandøren av Lamzede, Chiesi, har levert en ny kostnad per QALY-analyse som sammenligner effekt og kostnader av velmanase alfa mot standard støttebehandling. Det er ikke tilkommet nye studier siden forrige metodevurdering (ID2017_119), men det finnes data med lengre oppfølgingstid for [redacted] pasienter, fra de studiene som lå til grunn for forrige metodevurdering.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Sykehusinnkjøp har gjennomført nye forhandlinger med Chiesi, og det er oppnådd enighet om en alternativ prisavtale.

Det legges her frem en ny vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Alfa-mannosidose er en arvelig, medfødt stoffskiftesykdom som skyldes mangelfull nedbrytning av glykoproteiner med derav følgende avleiringer i nervesystemet, skjelettet og andre organer. Alfa-mannosidose er en autosomal recessiv sykdom[1] forårsaket av mutasjoner i genet MAN2B1. Genet koder for enzymet alfa-mannosidase som normalt bryter ned oligosakkarider. Mutasjonen forårsaker manglende enzymaktivitet og en opphopning av oligosakkarider i cellene som er toksisk og fører til celledød og skade på vev og organer.

Sykdommen blir vanligvis diagnostisert på grunn av forsinket psykomotorisk utvikling og hyppige infeksjoner i annet leveår. Sykdommen varierer i alvorlighetsgrad fra milde former som ikke diagnostiseres før i voksen alder, til en svært alvorlig og dødelig form hos nyfødte. De fleste med alfa-mannosidose har moderat alvorlig sykdom med nedsatt hørsel, utviklingshemning og bevegelsesvansker.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke beregnet absolutt prognosetap, men i metodevurderingen ID2017_119 hadde Chiesi beregnet et absolutt prognosetap til 49 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. Den nøyaktige forekomsten i Norge er ikke kjent, men prevalenstall fra litteraturen angir 1-2 per 1 000 000. Norske klinikere har tidligere anslått 6 –12 pasienter i Norge. I 2021 var det registrert syv pasienter. I følge Chiesi er det fire pasienter som er aktuelle for behandling med velmanase alfa i Norge.

Behandling med velmanase alfa (Lamzede)

Indikasjon

Enzymerstatningsterapi for behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

Virkningsmekanisme

Velmanase alfa er en rekombinert form av human alfa-mannosidase tiltenkt for å supplere eller erstatte naturlig alfa-mannosidase. Dette enzymet katalyserer den sekvensielle degraderingen av hybride og komplekse oligosakkarider med høyt innhold av mannose i lysosomet. Dette reduserer mengden av akkumulerte mannoserike oligosakkarider. Velmanase alfa har ikke effekt på pasientens mentale retardering.

Dosering

Anbefalt doseregime er 1 mg/kg kroppsvekt administrert én gang i uken som intravenøs infusjon.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er vektøkning (18 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (9 %), diaré (12 %), hodepine (9 %), artralgi (9 %), økt appetitt (6 %) og smerter i ekstremitetene (6 %). Det er observert to alvorlige bivirkninger; tap av bevissthet hos en pasient og akutt nyresvikt hos en annen.

For utfyllende informasjon om velmanase alfa, henvises det til preparatomtalen for Lamzede.

---

[1] For at sykdom skal oppstå må det foreligge mutasjoner i genet både fra mor og far.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling ved alfa-mannosidose. Dagens behandling består av individuelt tilpassede symptomlindrende og komplikasjonsforebyggende tiltak for å optimalisere livskvaliteten til pasientene. Av legemidler benyttes antibiotika ved infeksjoner ellers er det andre tiltak som gis etter behov som f.eks. høreapparat, briller, rullestol og opplæring for mestring.

Effektdokumentasjon
Effekten av velmanase alfa er dokumentert gjennom det kliniske utprøvingsprogrammet, rhLAMAN, som lå til grunn for søknaden om markedsføringstillatelse. Det ble utført flere kliniske studier i programmet som inkluderte til sammen 34 pasienter.

De primære endepunktene i rhLAMAN-studiene var endringer fra baseline i serum-oligosakkarider og tre minutters trappetest (3MSCT). I tillegg var det flere sekundære endepunkter som målte fysisk funksjon blant annet seks minutters gåtest (6MWT) og respiratorisk funksjon (FVC =forsert vitalkapasitet), samt endepunkter der det ble målt endringer i serum immunglobulin (IgG) og endring i livskvalitet.
I rhLAMAN-10 der alle pasientene hadde fått behandling med velmanase alfa i minst 12 måneder, ble det observert statistisk signifikante forbedringer fra baseline i serum-oligosakkaridnivåer, 3MSCT og respiratorisk funksjon. Det ble også observert statistisk signifikante forbedringer i serum IgG og livskvalitet målt ved EQ-5D-5L.

Legemiddelverket vurderte i metodevurderingen ID2017_119 at flere av effektmålene som ble brukt i rhLAMAN-studiene var uegnet for å kvantifisere den relative kliniske effekten av velmanase alfa sammenlignet med standard støttebehandling (BSC), og at dokumentasjonsgrunnlaget var av for dårlig kvalitet til å belyse kostnadseffektiviteten til velmanase alfa på en troverdig måte. Det ble gjort en eksplorativ analyse som viste en merkostnad for velmanase alfa, sammenlignet med BSC, på om lag 14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY).

Det foreligger ingen nye studier til denne metodevurderingen, men det finnes noe data fra lengre oppfølgingstid for [redacted] pasienter. For disse pasientene viser dataene etter gjennomsnittlig [redacted] måneder [redacted] som etter gjennomsnittlig 30 måneders oppfølgingstid som var grunnlaget i metodevurdering ID2017_119. Av de [redacted] pasientene med lengre observasjonstid, var [redacted] pasienter fra rhLAMAN-07-studien, [redacted] var fra rhLAMAN-08-studien, og [redacted] var pasienter [redacted]

Vurdering ordning for særskilt små pasientgrupper med alvorlig sykdom
Legemiddelverket har vurdert de veiledende kriteriene for ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand:

- Legemiddelverket vurderer at kriteriet for særskilt liten pasientgruppe er oppfylt. Pasientantallet med alfa-mannosidose er ifølge norske klinikere estimert til å være omtrent 6-12 i Norge, og prevalenstall fra litteraturen angir 1-2 pasienter per million innbyggere.

- Legemiddelverket vurderer at datagrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er av for lav kvalitet til å kunne belyse naturlig sykdomsforløp, samt QALY-gevinsten og kostnads-effektiviteten til velmanase alfa på en troverdig måte. Følgelig er det ikke mulig å beregne om kriterium 2 (svært alvorlig tilstand) og 3 (stor forventet nytte av legemiddel) er oppfylt.

I den forrige metodevurderingen av velmanase alfa ble absolutt prognosetap beregnet til 49 QALYs. I denne revurderingen har Chiesi beregnet at forventet nytte av velmanase alfa er over 2 vunnet QALYs. Legemiddelverket vurderer imidlertid at forventet overlevelse i modellen, og følgelig QALY-gevinsten, ikke er et troverdig estimat.

Helseøkonomi
Chiesi har levert en ny helseøkonomisk analyse. Det er levert en kostnad per QALY-analyse som bruker livskvalitet målt ved EQ-5D-5Ldata som effektmål. Livskvalitet var et forhåndsdefinert sekundært utfallsmål i rhLAMAN-05 og rhLAMAN-10.

Hovedforskjellene mellom den helseøkonomiske modellen som forelå ved metodevurderingen fra 2018, og den nye som nå er levert av Chiesi i forbindelse med revurderingen er:
1. Ny, forenklet modell bestående av tre helsetilstander
2. Nye kostnadsdata for BSC-armen (best supportive care) basert på innspill fra klinikere.
4. Resultater fra de kliniske studiene på livskvalitet er tatt inn i modellen
3. Rabattstruktur for velmanase alfa.

Øvrige effektparametere i analysen er, som i forrige metodevurdering, ikke fra de kliniske studiene, men basert på verdier estimert av kliniske eksperter eller hentet fra litteraturen.

Legemiddelverket vurderer at dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen fortsatt er av for lav kvalitet til å kunne belyse kostnadseffektiviteten til velmanase alfa på en troverdig måte. Dette skyldes flere faktorer, også belyst i den forrige metodevurderingen (ID2017_119), som uegnede effektmål for kvantifisering av relativ effekt, kort oppfølgingstid i hovedstudiene med en forlengelsesstudie som er åpen og uten kontrollarm, og mangel på data for parametere som ansees å være av særlig klinisk relevans (spesielt eventuell reduksjon i behov for omfattende kirurgi). Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, derfor konkludert med at det fortsatt ikke er mulig å gjennomføre en troverdig kostnad per QALY-analyse.

Til tross for dette har Legemiddelverket gjennomført utforskende beregninger ved å benytte innsendt modell og Chiesi sine antakelser om effekt, og med noen justeringer i antagelser Chiesi har gjort i sin modell. Norske klinikere har gitt innspill på årlige kostnader for ubehandlede norske alfa-mannosidose-pasienter. Estimatet tok utgangspunkt i lovpålagte kommunale tjenester og kostnader til en personlig assistent for en voksen alfa-mannosidose-pasient, som tilsvarer en årlig kostnad på 2 422 456 NOK. Videre viste klinikerne til øvrige sosiale kostnader for blant annet bosted, trygd, samt hjelpeutstyr som rullestol, spesialseng, trappeheis og spesialbil. Totalt ble utgiftene estimert i størrelsesorden NOK 3,5 mill/år. Chiesi har inkludert en årlig kostnad på NOK 2 542 456 i BSC-armen i den nye modellen, i tråd med kostnadsestimatet fra de norske klinikerne. Legemiddelverket har ikke validert disse estimatene, men har likevel beholdt disse kostnadsestimatene for ubehandlede alfa-mannosidose-pasienter i de forenklede beregningene. For pasienter som mottar velmanase alfa antar Chiesi en reduksjon på omtrent 70-80 % i behov for støttebehandling/hjelpemidler. Igjen, Legemiddelverket har ikke validert den antatte reduksjon i behov for støttebehandling, men har holdt dette uendret for velmanase-behandlede pasienter i de forenklede beregningene. Legemiddelverket derimot påpeker at dette trolig er en urealistisk antagelse. Legemiddelverkets utforskende beregninger av inkrementell konstadseffektiv til velmanase alfa, gitt forutsetningene beskrevet over, resulterer i en IKER på omtrent 8,2 millioner NOK per QALY (maks. AUP ekskl. mva.) for barn og 7,3 millioner NOK per QALY (maks. AUP ekskl. mva.) for voksne med alfa-mannosidose.

Alternativ prisavtale
Sykehusinnkjøp har gjennomført nye forhandlinger med leverandøren Chiesi. [redacted]

Sykehusinnkjøp mener markeds- og konkurransesituasjonen fremover i tid er svært usikker, det kan komme medisinske nyvinninger og/eller oppdaterte effekt- og sikkerhetsdata for velmanase alfa

(Lamzede) som gjør at behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose blir vesentlig endret. Dermed er det er risiko for at rabatten som tilbys frem i tid ikke lenger har særlig betydning.

Konseptgodkjenning

Den alternative prisavtalen er fremlagt til godkjenning i Interregionalt fagdirektørmøte.
Det Interregionalt fagdirektørmøte fattet den 25.4.2022, følgende beslutning:
Fagdirektørene ber Sykehusinnkjøp om å undersøke mulighetene for å gå videre med den foreslåtte fremtidige prisavtalen for Lamzede ved behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose med følgende føringer:

- *Avtaleperioden kan ikke være lenger enn 6 år. (merknad: forslaget var [redacted] da det ble forelagt Interregionalt fagdirektørmøte)*
- *Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt prisnivå.*

Fagdirektørene oppfatter at dette er en pasientgruppe som er liten og med alvorlig sykdom. I vurderingen av kost-nytte vil dette tas i betrakting, men fagdirektørene ønsker å se en progressiv avtale i noe kortere tid enn det det er lagt opp til.

Avtaleforslaget som Sykehusinnkjøp og Chiesi er enige om, imøtekommer føringer om avtaleperiodens varighet. Den tilbudte prisavtalen er en progressiv trinnbasert rabattstruktur med tre trinn, hvor trinn 1 inntrer umiddelbart ved avtalestart, trinn 2 etter [redacted], og trinn 3 etter [redacted] Det er ikke behov for å monitorere omsatt volum eller antall pasienter, ettersom rabattene vil inntreffe på avtalte tidspunkt. Sykehusinnkjøp vil varsle prisendring og legge inn nye priser slik at rabatten inntreffer på avtalt dato.

Sykehusinnkjøp mener selve prismodellen som er foreslått, og operasjonalisering av denne, er forholdvis enkel og gjennomførbar. [redacted]

Pristilbud

Chiesi har 31.5.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP (NOK)	LIS-AUP inkl.mva. (NOK)	Periode
191374	Lamzede, pulver til infusjon, 10 mg, 1 stk	12251,70	[redacted]	
464015	Lamzede, pulver til infusjon, 10 mg, 5 stk	55 847,50	[redacted]	[redacted]
464015	Lamzede, pulver til infusjon, 10 mg, 5 stk	55 847,50	[redacted]	[redacted]
464015	Lamzede, pulver til infusjon, 10 mg, 5 stk	55 847,50	[redacted]	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad med tilbudt LIS-AUP på:

- om lag [redacted]
- om lag [redacted]

[redacted] om lag [redacted]

Med maksimalpris er årskostnaden om lag 4,7 millioner NOK. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 mg/kg kroppsvekt én gang i uken for en pasient på 75 kg i henhold til SPC. Månedskostnaden for Lamzede er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet
Legemiddelverket har utført utforskende beregninger av inkrementell konstadseffektivitet (IKER) til velmanase alfa, gitt forutsetningene beskrevet i metodevurderingen, samt tilbudt rabattstruktur og tilbudspris. IKER ble beregnet til om lag [redacted] per QALY (LIS-AUP ekskl. mva.) for barn og [redacted] per QALY (LIS-AUP ekskl. mva.) for voksne med alfa-mannosidose. Utforskende IKER er beregnet til om lag [redacted] per QALY (LIS-AUP eks mva) for samlet populasjon. Dette er utforskende IKERe og det er derfor stor usikkerhet i beregningene.

Budsjettkonsekvenser
Budsjettkonsekvensene for legemiddelutgiftene med tilbudt rabattstruktur og legemiddelpris, for fire pasienter som anses aktuell for behandling er beregnet. Årlige legemiddelutgifter vil være om lag [redacted] (LIS-AUP) i år 1, synkende til [redacted] (LIS-AUP) i år 5.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom velmanase alfa (Lamzede) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2022.

Informasjon om refusjon av velmanase alfa (Lamzede) i andre land
Sverige: ikke funnet informasjon
Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke velmanase alfa som mulig standardbehandling til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med mild til moderat alfa-mannosidose [2] (28.6.2018)
Skottland (SMC): under vurdering[3]
England (NICE/NHS): under vurdering[4]

Vurdering fra fagdirektørene
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alfa-mannosidose er en arvelig, medfødt stoffskiftesykdom som skyldes mangelfull nedbrytning av glykoproteiner med derav følgende avleiringer i nervesystemet, skjelettet og andre organer. Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. I 2021 var det registrert syv pasienter i Norge. De fleste med alfa-mannosidose har moderat alvorlig sykdom med nedsatt hørsel, utviklingshemning og bevegelsesvansker.

Velmanase alfa er enzymerstatningsterapi for behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling ved alfa-mannosidose. Dagens behandling består av individuelt tilpassede symptomlindrende og komplikasjonsforebyggende tiltak for å optimalisere livskvaliteten til pasientene.

Dette er en revurdering. Det er ikke tilkommet nye studier siden forrige metodevurdering (ID2017_119), men det finnes data med lengre oppfølgingstid for [redacted] pasienter. Leverandøren av Lamzede, Chiesi, har levert en ny kostnad per QALY-analyse som sammenligner effekt og kostnader av velmanase alfa mot standard støttebehandling. Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering,

[2] Anbefaling-velmanase alfa-1.0 (medicinraadet.dk)
[3] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/velmanase-alfa-lamzede-ultra-orphan-smc2466/
[4] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10010

konkludert med at det ikke er mulig å gjennomføre troverdig en kostnad per QALY-analyse på grunn av mangler i foreliggende effektdokumentasjon og helseøkonomisk modell.

Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandlinger for velmanase alfa (Lamzede), og det er enighet om en alternativ avtale med [redacted] De årlige legemiddelkostnadene per pasient er beregnet (LIS-AUP) til om lag [redacted], om lag [redacted] og om lag [redacted] påfølgende år.

Fagdirektørene vurderer på bakgrunn av de foreliggende data, at det ikke er dokumentert at velmanase alfa medfører en klinisk nytte til pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose, som står i forhold til prisen på legemiddelet som til tross for en fremforhandlet prisavtale, fortsatt er svært høy.

Fagdirektørene anbefaler at velmanase alfa (Lamzede) ikke innføres til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport ID2021_076

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/konst. fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 01.08.2022

Sak til beslutning: ID2021_076: Velmanase alfa (Lamzede) - Behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose (Revurdering)

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2021_076: Velmanase alfa (Lamzede) - Behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose (Revurdering)**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 11.07.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) - Behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no Revurdering av ID2017_119	06.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	30.08.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	23.03.2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30.08.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09.09.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	06.01.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	120 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 120dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	14.12.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	14.01.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	31.05.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	21.06.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	190 dager hvorav 138 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 46 dager i påvente av konseptgodkjenning. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 52 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.07.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Henrik Sandbu

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 21. juni 2022

ID2021_076: Velmanase alfa (Lamzede) - Behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - Revurdering

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets forenklede metodevurdering av 6.1.2022. Dette er en revurdering av ID2017_119, som ble besluttet ikke innført i 2018. Chiesi har levert en ny kostnad per QALY-analyse som sammenligner effekt og kostnader av Velmanase alfa (VA) mot standard støttebehandling (BSC). Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, konkludert med at det ikke er mulig å gjennomføre en kostnad per QALY-analyse på grunn av mangler i foreliggende effektdokumentasjon og helseøkonomisk modell. I tillegg viser en gjennomgang av saken at prioriteringskriteriene sannsynligvis ikke er oppfylt med dagens prisnivå (maksimal AUP) for VA.

Etter innledende prisforhandlinger mellom Sykehusinnkjøp HF og leverandør (heretter Chiesi), leverte Chiesi 4.3.2022 et forslag til en alternativ prisavtale. I tråd med rammeverk for prisavtaler, avklarte Fagdirektørene i RHF-ene videre prosess for prisforslaget i møte 25.4.2022.

Pristilbud

Chiesi har 31.5.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP (NOK)	LIS-AUP inkl.mva. (NOK)	Periode
191374	Lamzede, pulver til infusjon, 10 mg, 1 stk	12251,70	[redacted]	
464015	Lamzede, pulver til infusjon, 10 mg, 5 stk	55 847,50		
464015	Lamzede, pulver til infusjon, 10 mg, 5 stk	55 847,50		
464015	Lamzede, pulver til infusjon, 10 mg, 5 stk	55 847,50		

Dette tilsvarer en årskostnad med tilbudt LIS-AUP på

- Om lag [redacted]
- om lag [redacted]
- om lag [redacted]

Med maksimalpris er årskostnaden om lag 4,7 millioner NOK. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 mg/kg kroppsvekt én gang i uken for en pasient 75 kg i henhold til SPC. Månedskostnaden for Lamzede er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

I rapporten av 6.1.2022 har Legemiddelverket utført utforskende beregninger av inkrementell konstadseffektivitet til VA, gitt forutsetningene beskrevet i metodevurderingen, som resulterte i en IKER på omtrent 8,2 millioner NOK per QALY (maks. AUP ekskl. mva.) for barn og 7,3 millioner NOK per QALY (maks. AUP ekskl. mva.) for voksne med alfa-mannosidose.

Legemiddelverket har oppdatert de utforskende beregningene av IKER med tilbudt rabattstruktur og tilbudspris, disse resulterte i en IKER på omtrent [redacted] per QALY (LIS-AUP ekskl. mva.) for barn og [redacted] per QALY (LIS-AUP ekskl. mva.) for voksne med alfa-mannosidose. Utforskende IKER var om lag [redacted] per QALY (LIS-AUP eks mva) for samlet populasjon.

Legemiddelverket har vurdert de veiledende kriteriene for ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand:

- Legemiddelverket vurderer at kriteriet for særskilt liten pasientgruppe er oppfylt. Pasientantallet med alfa mannosidose er ifølge norske klinikere estimert til å være omtrent 6-12 i Norge, og prevalenstall fra litteraturen angir 1-2 pasienter pr. million innbyggere.
- Legemiddelverket vurderer at datagrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er av for lav kvalitet til å kunne belyse naturlig sykdomsforløp, samt QALY-gevinsten og kostnadseffektiviteten til VA på en troverdig måte. Følgelig er det ikke mulig å beregne om kriterium 2 (svært alvorlig tilstand) og 3 (stor forventet nytte av legemiddel) er oppfylt. I den forrige metodevurderingen av VA ble absolutt prognosetap beregnet til 49 QALYs. I denne revurderingen har Chiesi beregnet at forventet nytte av VA er over 2 vunnet QALYs. Legemiddelverket vurderer imidlertid at forventet overlevelse i modellen, og følgelig QALY-gevinsten, ikke er et troverdig estimat.

Budsjettkonsekvenser

I rapporten av 6.1.2022 har Legemiddelverket beregnet legemiddelutgifter til 4 pasienter som er aktuelle for behandling. Dette tilsvarer en årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på snaut NOK 16 mill. i året.

Legemiddelverket har vurdert legemiddelutgiftene for de fire pasientene med tilbudt rabattstruktur og legemiddelpris. Årlig legemiddelutgift vil være om lag [redacted] i år 1, synkende til [redacted] i år 5.

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

Den tilbudte prisavtalen er en progressiv trinnbasert rabattstruktur med tre trinn, hvor trinn 1 inntrer umiddelbart ved avtalestart, trinn 2 etter [redacted] år, og trinn 3 etter [redacted] år. Rabatten er foreslått å inntreffe ved bestemte datoer, slik at legemiddelpris synker over tid.

[redacted] Sykehusinnkjøp mener markeds- og konkurransesituasjonen fremover i tid er svært usikker, det kan komme medisinske nyvinninger og/eller oppdaterte effekt- og sikkerhetsdata for velmanase alfa (Lamzede) som gjør at behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose blir vesentlig endret. Dermed er det er risiko for at rabatten som tilbys frem i tid ikke lenger har særlig betydning. [redacted]

Konseptgodkjenning

Vi viser til Interregionalt fagdirektørmøte 25.4.2022:

Fagdirektørene ber Sykehusinnkjøp om å undersøke mulighetene for å gå videre med den foreslåtte fremtidige prisavtalen for Lamzede ved behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose med følgende føringer:

- *Avtaleperioden kan ikke være lenger enn 6 år. (merknad: forslaget var [redacted] da det ble forelagt Interregionalt fagdirektørmøte)*
- *Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt prisnivå.*

Fagdirektørene oppfatter at dette er en pasientgruppe som er små og med alvorlig sykdommer. I vurderingen av kost-nytte vil dette tas i betrakting, men ønsker å se en progressiv avtale i noe kortere tid enn det det er lagt opp til.

Avtaleforslaget imøtekommer føringer om avtaleperiodens varighet. Sykehusinnkjøp har ikke vurdert om avtaleforslag oppfyller føring om et kostnadseffektivt prisnivå, vi viser til Legemiddelverkets utforskende IKER oppdatert med tilbudt rabattstruktur og legemiddelpris.

Sykehusinnkjøp HF sin vurdering

Sykehusinnkjøp mener selve prismodellen som er foreslått, og operasjonalisering av denne, er forholdvis enkel og gjennomførbar. Rabatten foreslås å inntreffe ved bestemte datoer, slik at

Sykehusinnkjøp ville kunne legge avtaleprisene inn i de relevante systemene for forskriving og oppgjør.

[redacted]

Utforming av foreslått avtale
Avtaleforslaget tar utgangspunkt i at Beslutningsforum behandler saken i møte 29.8.2022.

[redacted]

Det er ikke behov for å monitorere omsatt volum eller antall pasienter, ettersom rabattene vil inntreffe på avtalte tidspunkt. Sykehusinnkjøp vil varsle prisendring og legge inn nye priser slik at rabatten inntreffer på avtalt dato.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom velmanase alfa (Lamzede) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 1.10.2022.

Informasjon om refusjon av velmanase alfa (Lamzede) i andre land

Sverige: ikke funnet informasjon

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke velmanase alfa som mulig standardbehandling til behandling af ikkeneurologiske manifestationer hos patienter med mild til moderat alfa-mannosidose[1]. (28.6.2018)

Skottland (SMC): under vurdering[2]

England (NICE/NHS): under vurdering[3]

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandlinger for velmanase alfa (Lamzede). Leverandøren Chiesi har foreslått en alternativ avtale som er forelagt interregionalt Fagdirektørmøte, og forhandlingene er senere gjennomført med føringer fra Fagdirektørene. Den tilbudte prisavtalen er en progressiv trinnbasert rabattstruktur med tre trinn, hvor trinn 1 inntrer umiddelbart ved

[1] https://medicinraadet.dk/media/xpwli2dl/medicinraadets-anbefaling-vedr-velmanase-alfa-alfa-mannosidose-10_adlegacy.pdf
[2] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/velmanase-alfa-lamzede-ultra-orphan-smc2466/
[3] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10010

avtalestart, trinn 2 etter [redacted] og trinn 3 etter [redacted] Rabatten er foreslått å inntreffe ved bestemte datoer, slik at legemiddelpris synker over tid.
Legemiddelverket har oppdatert de utforskende beregningene av IKER med tilbudt rabattstruktur og tilbudspris, disse resulterte i en IKER på omtrent [redacted] per QALY (LIS-AUP ekskl. mva.) for barn og [redacted] per QALY (LIS-AUP ekskl. mva.) for voksne med alfa-mannosidose. Utforskende IKER var om lag [redacted] per QALY (LIS-AUP eks mva) for samlet populasjon.
Dersom velmanase alfa (Lamzede) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 1.10.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	14.12.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	14.1.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	31.5.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	21.6.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	190 dager hvorav 138 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 46 dager i påvente av konseptgodkjenning. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 52 dager.	

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 094 – 2022 ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne - Ny vurdering

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne - Ny vurdering*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Tocilizumab (RoActemra) innføres til behandling av kjempecellearteritt hos voksne pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av prednisolon og tillegg av metotreksat.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne - Ny vurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 18.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne - Ny vurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at tocilizumab (RoActemra) innføres til behandling av kjempecellearteritt hos voksne pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av prednisolon og tillegg av metotreksat.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har utført en ny vurdering av tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne i henhold til bestilling i Bestillerforum 14.12.2020 *ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt – ny vurdering (inkludert en vurdering av om den fremlagte dokumentasjonen fører til et endret utfall sammenliknet med tidligere beslutning).* Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra Roche samt Legemiddelverkets tidligere metodevurdering fra 2018 (ID2017_023), og godkjent preparatomtale.

Tocilizumab til behandling av kjempecellearteritt (KCA) ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum for nye metoder i august 2018 på grunn av for høy legemiddelkostnad. Etter forslag fra kliniker, og

basert på data med lengre oppfølgingstid fra den kliniske studien, har Bestillerforum bestilt en ny vurdering av tocilizumab. Det ble foreslått en ny vurdering for pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Sykehusinnkjøp har forhandlet frem en alternativ prisavtale for en mer innsnevret subgruppe pasienter med kjempecellearteritt som verken får tilstrekkelig effekt av prednisolon eller tillegg av metotreksat. Dette samsvarer med klinikerinnspill som var grunnlaget for bestilling av ny vurdering av Roactemra. Denne subgruppen er ikke reflektert i Legemiddelverkets metodevurdering, og det foreligger derfor ikke en IKER for denne subgruppen.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra tidligere metodevurdering

Om sykdommen

Kjempecellearteritt (KCA) er en kronisk betennelse i store blodårer, som oftest blodårene til hjernen, og spesielt tinninglappen. Den rammer i all hovedsak pasienter over 50 år. Kvinner rammes mer enn dobbelt så ofte som menn. De vanligste symptomene er hodepine, tyggesmerter og nedsatt allmenntilstand, og dersom tilstanden ikke behandles kan den føre til synsforstyrrelser og plutselig innsettende blindhet. Sykdommen er episodisk, og pasientene kan ha ett eller flere oppbluss av sykdommen.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket beregnet i metodevurderingen av tocilizumab (ID2017_023) at kjempecellearteritt behandlet med prednisolon har et absolutt prognosetap (APT) på 0,2 QALYs. Aktuell subgruppe i denne metodevurderingen har sannsynligvis noe høyere alvorlighet enn generell kjempecellearteritt-populasjon.

Pasientgrunnlag i Norge

Forekomsten av kjempecellearteritt varierer i ulike deler av verden. Norge har en av de høyeste rapporterte forekomstene i verden, med 16-36 tilfeller per 100 000 innbyggere hos befolkningen over 50 år. Dette tilsvarer 270-600 personer i året. De kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med anslår at det er om lag 400 nye pasienter per år med KCA i Norge, og at 15 – 20 % av disse pasientene kan være aktuelle for behandling med tocilizumab fordi de ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat. Dette tilsvarer 60 – 80 pasienter per år.

Behandling med tocilizumab (RoActemra)

Indikasjon

Tocilizumab er indisert til behandling av kjempecellearteritt (KCA) hos voksne pasienter. Det er denne indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen. Tocilizumab er også indisert til behandling av revmatoid artritt (RA), systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA), polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA) og cytokinfrigjøringssyndrom (CRS).

Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes spesifikt til både løselige (s) og membranbundne (m) interleukin -6 (IL-6)-reseptorer. Det er vist at tocilizumab inhiberer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalisering. IL-6 er en pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T- og B-celler, monocytter og fibroblaster og fremmer ulike betennelsestilstander.

Dosering

Anbefalt dose er 162 mg subkutant én gang hver uke, i kombinasjon med gradvis nedtrapping av glukokortikoider. Tocilizumab kan brukes alene etter seponering av glukokortikoider. Monoterapi med tocilizumab skal ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall. Behandling utover 52 uker bestemmes med hensyn på sykdomsaktivitet, legens skjønn og pasientens valg.

Bivirkninger
De hyppigst rapporterte bivirkningene er øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT. De mest alvorlige bivirkningene er alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt, og overfølsomhetsreaksjoner.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for RoActemra.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Norsk revmatologisk forening har utarbeidet en Nasjonal veileder i revmatologi og har i denne inkludert en egen prosedyre om KCA[1], som beskriver behandling i norsk klinisk praksis. Prosedyren er sist revidert april 2022. I henhold til denne prosedyren skal behandling med kortikosteroider startes umiddelbart hos pasienter der diagnosen KCA mistenkes. Ved kraftig tilbakefall eller behandlingsrefraktær KCA anbefales i tillegg oppstart med metotreksat 20 mg/uke (fortrinnsvis som subkutan injeksjon). I veilederen står det at tocilizumab 162 mg/uke som subkutan injeksjon kan vurderes hvis pasienten har bivirkninger av eller får tilbakefall under behandling med metotreksat. Tocilizumab er per dags dato imidlertid ikke innført til behandling av KCA (beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 27.08.2108). Leflunomid eller azatioprin kan vurderes, men det framheves at det er sparsom evidens for denne behandlingen ved KCA.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med i denne metodevurderingen påpeker at plasseringen av metotreksat før tocilizumab i den norske prosedyren ikke er basert på vitenskapelig dokumentasjon. Klinikerne mener at litteraturgrunnlaget for å starte metotreksat i tillegg til prednisolon er mer heterogent og samlet sett av dårligere kvalitet enn for tocilizumab. Klinikerne viser til at amerikanske og europeiske behandlingsretningslinjer for KCA har plassert tocilizumab tidligere enn metotreksat. De amerikanske retningslinjene anbefaler behandling med orale steroider og tocilizumab i kombinasjon allerede ved sykdomsdebut, fremfor steroider alene. I de europeiske retningslinjene er monoterapi med orale steroider anbefalt ved ordinære tilfeller, men det åpnes for tidlig introduksjon av tocilizumab når det foreligger risikofaktorer i forhold til steroidbruk, det vil si at tocilizumab er anbefalt fremfor metotreksat som prednisolonsparende medikament. Retningslinjene tar ikke hensyn til legemiddelkostnader, som kan være relevant for hva som tas i bruk i klinisk praksis.

Effektdokumentasjon
Effekt og sikkerhet av tocilizumab ved KCA er undersøkt i den randomiserte kliniske studien GiACTA del 1 med varighet 52 uker, hvor 162 mg tocilizumab + prednison ble sammenlignet med prednison alene. Pasientene kunne fortsette i en egen oppfølgingsstudie de neste 2 årene (GiACTA del 2).

Effektdata fra GiACTA del 1 lå til grunn for metodevurderingen (ID2017_023) fra 2018. I GiACTA del 1 ble det vist at tocilizumab + prednison reduserer sykdomsaktivitet og tilbakefall hos pasienter med KCA sammenlignet med prednison alene, så lenge pasienten står på behandlingen. GiACTA del 1 viste også at pasientene som fikk tocilizumab brukte mindre prednison enn pasienter som ikke fikk tocilizumab. Pasienter med tilbakefall og refraktære pasienter behandles lenge med høye doser steroider, og er dermed mer utsatt for steroidrelaterte bivirkninger. GiACTA viser bedre effekt av tocilizumab i denne subgruppen enn for totalpopulasjonen, både i dosereduksjon av prednison og i risiko for nye oppbluss. I denne subgruppen er det imidlertid få pasienter i hver arm, og dataene er mer usikre.

Oppsummering fra nåværende metodevurdering:
Effektdata fra GiACTA del 2 viste at 25 av 59 pasienter (42 %) som var i klinisk remisjon etter 1 års behandling med ukentlig tocilizumab, og som deretter avsluttet tocilizumab behandlingen, fortsatt var i klinisk remisjon etter 2 år uten behandling. Median kumulativ glukokortikoiddose over 3 år var lavere for pasienter som opprinnelig var randomisert til å få tocilizumab sammenliknet med pasienter som ikke fikk tocilizumab i første del av studien. Pasienter som opplevde tilbakefall og som ble behandlet

[1] Nasjonal veileder i revmatologi (norskrevmatologi.no)

med tocilizumab gikk tilbake til klinisk remisjon og bivirkningsprofilen var den samme som i GiACTA del 1.

Legemiddelverkets vurdering

Hoveddriveren for kostnadseffektiviteten i metodevurderingen av tocilizumab fra 2018, var antagelsene om langtidseffekt etter at behandling med tocilizumab avsluttes etter ett år. Roche antok vedvarende effekt av tocilizumab etter behandlingsstopp, det vil si lavere risiko for nye oppbluss i tocilizumab-armen enn i komparatorarmen. Legemiddelverket forutsatte imidlertid at tocilizumab ikke hadde effekt etter avsluttet behandling, det vil si at det var lik sannsynlighet for nye oppbluss i tocilizumab-armen som i komparatorarmen. Resultater fra GiACTA del 2 endrer ikke Legemiddelverkets vurdering fra 2018. Dataene tyder ikke på at det er mindre sannsynlig at pasientene får oppbluss i tiden etter aktiv behandling med tocilizumab enn med placebo.
Det er ikke levert en oppdatert helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket mener at det er svært lite sannsynlig at en ny analyse, basert på siste tilgjengelige resultater fra GiACTA del 2 studien, og med uendret pris for tocilizumab, vil føre til endringer av betydning for beregnet merkostnad per vunnet QALY.

Helseøkonomi

Pristilbud

Roche har 18.03.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser i en alternativ prisavtale:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
63926	RoActemra sprøyte (trinn 1)	11 348,40 NOK	[redacted]
577505	RoActemra penn (trinn 1)	11 348,40 NOK	[redacted]
	Tilbudt pris ved tidligere beslutning		[redacted]
63926	RoActemra sprøyte (trinn 2) ^	11 348,40 NOK	[redacted]
577505	RoActemra penn (trinn 2) ^	11 348,40 NOK	[redacted]

^ Trinn 2 tilsvarer dagens avtalepris for disse varenumrene. Da det ikke foreligger beslutningspris for RoActemra penner og sprøyter fra tidligere beslutninger, blir trinn 2 å betrakte som beslutningspris for øvrige indikasjoner.

For kjempecellearteritt tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 162 mg hver uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for RoActemra er om lag [redacted] LIS-AUP.

[redacted]

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

Roche har foreslått en enkel volumbasert prisavtale hvor antatt kostnadseffektiv pris for den foreslåtte subgruppen med kjempecellearteritt legges i begynnelsen av avtaleperioden i trinn 1, og deretter øker til dagens avtalepris for det resterende avtaleåret (trinn 2) når avtalt volum er oppnådd. Dette er tilsvarende modell som gjelder for Tecentriq til ES-SCLC som ble besluttet innført 27.09.2021 (ID2019_044). Ved hjelp av Farmastat følges antall pakninger solgt fra grossist til apotek underveis i avtaleperioden og prisendring varsles når volumet nærmer seg avtalt nivå. Prisen vil implementeres i apotekenes systemer direkte av Sykehusinnkjøp og det vil ikke innebære tilbakebetaling til sykehusene. Sykehusinnkjøp vurderer at det foreligger [redacted]

Konseptgodkjenning

Det vises til sak i interregionalt fagdirektørmøte 21.04.22 der det ble gitt tilslutning til at Sykehusinnkjøp går videre med en volumbasert prisavtale, med følgende føringer:

1. *Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, hvordan avtalen kan håndteres ved et anbud mm.*
2. *Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.*
3. *En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden*

Det er ikke utført beregninger av kostnadseffektiv pris for aktuell, innsnevret pasientgruppe, [redacted] Øvrige punkter fra konseptgodkjennelsen er hensyntatt i avtaleforslaget.

Sykehusinnkjøp HF sin vurdering

Avtaleforslaget kan gjøre det mulig å innføre tocilizumab i tråd med de vedtatte prinsippene for prioritering. En enkel volumbasert avtale vurderes som egnet for å oppnå dette. Sykehusinnkjøp mener videre at den praktiske gjennomføringen av avtalen vil innebære relativt liten administrativ byrde og kan håndteres innenfor allerede etablerte systemer.

Det er noe usikkerhet knyttet til pasientantallet. Klinkere anslår at den aktuelle pasientpopulasjonen omfatter 40 pasienter, mens populasjonen som *kun er refraktære overfor prednisolon* kan dreie seg om 100 pasienter årlig. Sykehusinnkjøp og Roche har kommet til enighet om at avtalen skal omfatte et volum [redacted]

Det er enighet mellom leverandør og Sykehusinnkjøp om avtaleteksten.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har tidligere beregnet en merkostnad for tocilizumab sammenlignet med prednisolon på 3,6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for hele KCA populasjonen (AUP ekskl. mva.). Med tidligere avtalepris tilsvarte dette omtrent [redacted] NOK per QALY for totalpopulasjonen, og [redacted] NOK per QALY for refraktære pasienter. Roche har ikke levert en oppdatert helseøkonomisk analyse.

Legemiddelverket har ikke beregnet ny IKER med ny pris i den nye metodevurderingen av RoActemra. Foreslått pasientpopulasjon som inngår i den alternative prisavtalen (refraktære overfor *prednisolon og metotreksat*) kan ikke beregnes i den tidligere innsendte modellen.

Resultatene for den refraktære subgruppen fra forrige metodevurdering kan ikke uten videre overføres til aktuell subgruppe som også har tilbakefall på metotreksat, da disse pasientene er i en senere behandlingslinje enn den som inngår i metodevurderingen.

[redacted]

[redacted]

[redacted] Ettersom den subgruppen som kun er refraktær overfor prednisolon har en lavere kostnad per QALY enn totalpopulasjonen, og det er denne gruppen som ligner mest på foreslått subgruppe i alternativ prisavtale, [redacted] for «Pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat».

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke utført oppdaterte beregninger av budsjettvirkninger.

Med pristilbudet i den alternative avtalen, vil behandling av [redacted] i ett år medføre legemiddelutgifter i størrelsesorden [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom RoActemra blir besluttet innført i møte med Beslutningsforum 29.08.2022, kan RoActemra tas i bruk til pasienter med kjempecellearteritt som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat, fra 01.10.2022. Den tilbudte prisen vil ikke få betydning for rangeringen ved andre bruksområder der RoActemra er innført.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: RoActemra er innført til andre indikasjoner, men det er ingen informasjon om kjempecellearteritt.

Danmark: Anbefalt av Medicinrådet 24.04.2018 med begrensning: *Medicinrådet anbefaler tocilizumab (162 mg hver anden uge) i kombination med prednisolonnedtrapning som mulig standardbehandling til patienter med kæmpecellearteritis (GCA).*

Skottland (SMC): Innført med begrensning: 10.09.2018: *SMC restriction: treatment with tocilizumab is subject to a 12-month clinical stopping rule.*

England (NICE/NHS): Innført med begrensning 18.04.2018*: Tocilizumab, when used with a tapering course of glucocorticoids (and when used alone after glucocorticoids), is recommended as an option for treating giant cell arteritis in adults, only if:*

- *they have relapsing or refractory disease*
- *they have not already had tocilizumab*

- *tocilizumab is stopped after 1 year of uninterrupted treatment at most and*
- *the company provides tocilizumab according to the commercial arrangement.*

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Kjempecellearteritt (KCA) er en kronisk betennelse i store blodårer, som oftest blodårene til hjernen, og spesielt tinninglappen. De vanligste symptomene er hodepine, tyggesmerter og nedsatt allmenntilstand, og dersom tilstanden ikke behandles kan den føre til synsforstyrrelser og plutselig innsettende blindhet.

Tocilizumab (RoActemra) er indisert til behandling av kjempecellearteritt (KCA) hos voksne pasienter. I dag behandles pasienter med KCA i hovedsak med kortikosteroider. Ved kraftig tilbakefall eller behandlingsrefraktær KCA anbefales i tillegg oppstart med metotreksat.

Etter forslag fra kliniker, og basert på data med lengre oppfølgingstid fra den kliniske studien, har Bestillerforum bestilt en ny vurdering av tocilizumab for pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat. Av totalt om lag 400 pasienter årlig med KCA i Norge, utgjør dette omtrent 60 – 80 pasienter.

Kostnad per kvalitetsjusterte leveår er ikke beregnet for den aktuelle pasientgruppen, men basert på tidligere metodevurdering av tocilizumab [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at tocilizumab (RoActemra) innføres til behandling av kjempecellearteritt hos voksne pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av prednisolon og tillegg av metotreksat.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport ID2020_098_Tocilizumab_RoActemra_kjempecellearteritt hos voksne - Ny vurdering - hurtig metodevudering - offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 10.08.2022

Sak til beslutning: ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt - ny vurdering

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt - ny vurdering*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.08.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_098: Roactemra (tocilizumab) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne - Ny vurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.10.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.12.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	29.03.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21.12.2020
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	24.12.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	21.01.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17.06.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	12.04.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	299 dager hvorav 28 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 271 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	02.02.2022 Endelig rapport mottatt: 21.04.22
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	09.12.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	18.03.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	05.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	185 dager hvorav 100 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 35 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 51 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	08.08.22
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	10.08.22
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.22

* i de tilfeller dette er aktuelt

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 5. august 2022

ID2020_098: Roactemra (tocilizumab) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne - Ny vurdering

Bakgrunn

Sykehusinnkjøp viser til rapport datert 12.04.2022 hvor Legemiddelverket har revurdert Roactemra til behandling av kjempecellearteritt hos voksne i henhold til bestilling (ID2020_098) og godkjent preparatomtale.

Beslutningsforum har tidligere (27.08.2018) besluttet ikke å innføre tocilizumab (Roactemra) til behandling av kjempecellearteritt (GCA/KCA) basert på en kostnad per QALY-analyse utført av Legemiddelverket (ID2017_023). Metodevurderingen var en vurdering av kostnadseffektiviteten av tocilizumab for *totalpopulasjonen* med kjempecellearteritt og for en populasjon som *var refraktære overfor prednisolon*. Årsaken til avslaget var begrunnet med for høy pris i forhold til effekt. Beslutningen lyder som følger:

Tocilizumab (RoActemra) innføres ikke til behandling av kjempecellearteritt.
Kjempecellearteritt (GCA) er en kronisk betennelse (vaskulitt) i store blodårer, som oftest blodårene til hjernen og øynene.
Prisen er nå for høy, og en innføring av denne metoden/legemiddelet vil sannsynligvis øke de totale utgiftene som brukes på denne pasientgruppen. Dersom det tilbys en lavere pris, kan det gjøres en ny vurdering.

Basert på klinikerinnspill bestilte Bestillerforum 14.12.2020 en revurdering av Roactemra. Vi viser til innsendt klinikerinnspill i to versjoner på Nye metoder (ID2020_098).

Legemiddelverket har i foreliggende metodevurdering, ID2020_098, gjort en vurdering om oppdatert effektdokumentasjon ville ført til et annet resultat enn i opprinnelig metodevurdering. Konklusjonen er at resultatet ved opprinnelig metodevurdering opprettholdes med samme IKER på [redacted] NOK/QALY for *totalpopulasjonen*. For pasienter som er *refraktære overfor prednisolon*

var IKER [redacted] med ukentlig dosering. Beregningen er basert på daværende avtalepris, se tabell under.

Foreslått subgruppe for alternativ prisavtale
Sykehusinnkjøp har forhandlet en prisavtale for en enda mer innsnevret subgruppe pasienter med kjempecellearteritt som verken får tilstrekkelig effekt av prednisolon eller tillegg av metotreksat. Dette samsvarer med klinikerinnspill som var grunnlaget for bestilling av ny vurdering av Roactemra. Denne subgruppen er ikke reflektert i Legemiddelverkets metodevurdering, og det foreligger derfor ikke en IKER for denne subgruppen. Den innsnevrede subgruppen som er aktuell for alternativ prisavtale er:

«Pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat».
Dette tilsvarer behandlingslinjen *etter* subgruppen som inngår i opprinnelig metodevurdering.

Det er nylig publisert en ny nasjonal veileder for kjempecellearteritt[1] med tilhørende behandlingsalgoritme. Plasseringen av tocilizumab i behandlingsforløpet inngår i denne, for pasienter som er behandlingsrefraktære etter både prednisolon alene og etter behandling med metotreksat.

Legemiddelverket skriver:
Klinikeren som foreslo en ny vurdering av tocilizumab til behandling av KCA, mente at pasienter som ikke tolererer eller ikke får tilstrekkelig effekt av metotreksat, vil være aktuelle for behandling med tocilizumab i norsk klinisk praksis. Pasienter med tilbakefall og refraktære pasienter fra GiACTA-studien ligner på denne pasientgruppen, men er ikke direkte overførbar.

Pristilbud

Roche har 18.03.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser i alternativ prisavtale:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
63926	Roactemra sprøyte (trinn 1)	11 348,40 NOK	[redacted]
577505	Roactemra penn (trinn 1)	11 348,40 NOK	
	Tilbudt pris ved tidligere beslutning		
63926	Roactemra sprøyte (trinn 2) ^	11 348,40 NOK	
577505	Roactemra penn (trinn 2) ^	11 348,40 NOK	

^ Trinn 2 tilsvarer dagens avtalepris for disse varenumrene. Da det ikke foreligger beslutningspris for Roactemra penner og sprøyter fra tidligere beslutninger, blir trinn 2 å betrakte som beslutningspris for øvrige indikasjoner.

For kjempecellearteritt tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 162 mg hver uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Roactemra er om lag [redacted] LIS-AUP.

[redacted]

[1] https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=85d8ygbv

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet ny IKER med ny pris i revurderingen av Roactemra. Foreslått pasientpopulasjon som inngår i den alternative prisavtalen (refraktære overfor *prednisolon og metotreksat*) kan ikke beregnes i den tidligere innsendte modellen.

Resultatene for den refraktære subgruppen fra forrige metodevurdering kan ikke uten videre overføres til aktuell subgruppe som også har tilbakefall på metotreksat, da disse pasientene er i en senere behandlingslinje enn den som inngår i metodevurderingen.

Det ble laget en pris-IKER kurve for totalpopulasjonen i forbindelse med den opprinnelige metodevurderingen (ID2107_023). [redacted] Ettersom den subgruppen som kun er refraktær overfor prednisolon har en lavere kostnad per QALY enn totalpopulasjonen, og det er denne gruppen som ligner mest på foreslått subgruppe i alternativ prisavtale, [redacted] for «Pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat».

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke utført oppdaterte beregninger av budsjettvirkninger.
Med pristilbudet i den alternative avtalen, vil behandling av [redacted] i ett år medføre legemiddelutgifter i størrelsesorden [redacted]

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

Roche har foreslått en enkel volumbasert prisavtale hvor antatt kostnadseffektiv pris for den foreslåtte subgruppen med kjempecellearteritt legges i begynnelsen av avtaleperioden i trinn 1, og deretter øker til dagens avtalepris for det resterende avtaleåret (trinn 2) når avtalt volum er oppnådd. Dette er tilsvarende modell som gjelder for Tecentriq til ES-SCLC som ble besluttet innført 27.09.2021 (ID2019_044). Ved hjelp av Farmastat følges antall pakninger solgt fra grossist til apotek underveis i avtaleperioden og prisendring varsles når volumet nærmer seg avtalt nivå. Prisen vil implementeres i apotekenes systemer direkte av Sykehusinnkjøp og det vil ikke innebære tilbakebetaling til sykehusene. Sykehusinnkjøp vurderer at det foreligger [redacted]

Konseptgodkjenning

Vi viser til sak i interregionalt fagdirektørmøte 21.04.22 der det ble gitt tilslutning til at Sykehusinnkjøp går videre med en volumbasert prisavtale, med følgende føringer:

1. *Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, hvordan avtalen kan håndteres ved et anbud mm.*
2. *Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.*

3. *En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden*

Det er ikke utført beregninger av kostnadseffektiv pris for aktuell, innsnevret pasientgruppe, [redacted]. Øvrige punkter fra konseptgodkjennelsen er hensyntatt i avtaleforslaget.

Sykehusinnkjøp HF sin vurdering
Avtaleforslaget kan gjøre det mulig å innføre tocilizumab i tråd med de vedtatte prinsippene for prioritering. En enkel volumbasert avtale vurderes som egnet for å oppnå dette. Sykehusinnkjøp mener videre at den praktiske gjennomføringen av avtalen vil innebære relativt liten administrativ byrde og kan håndteres innenfor allerede etablerte systemer.

Utforming av foreslått avtale
Detaljer om volumoppfølging og innslagspunkt fra trinn 1 til 2 vil inngå som «Bilag X Endringer i eller tillegg til rammeavtalen».

Det er noe usikkerhet knyttet til pasientantallet. Klinkere anslår at den aktuelle pasientpopulasjonen omfatter 40 pasienter, mens populasjonen som *kun er refraktære overfor prednisolon* kan dreie seg om 100 pasienter årlig. Sykehusinnkjøp og Roche har kommet til enighet om at avtalen skal omfatte et volum [redacted]. Det forventes ikke kapasitetsproblemer som kan forårsake forsinket oppstart av Roactemra til de pasientene som er omfattet av denne avtalen.

Det er enighet mellom leverandør og Sykehusinnkjøp om avtaleteksten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Roactemra blir besluttet innført i møte med Beslutningsforum 29.08.2022, kan Roactemra tas i bruk til pasienter med kjempecellearteritt som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat, fra 01.10.2022. Den tilbudte prisen vil ikke få betydning for rangeringen ved andre bruksområder der Roactemra er innført.

Informasjon om refusjon av tocilizumab (Roactemra) i andre land

Sverige: Roactemra er innført til andre indikasjoner, men det er ingen informasjon om kjempecellearteritt.

Danmark: Anbefalt av Medicinrådet 24.04.2018 med begrensning: *Medicinrådet anbefaler tocilizumab (162 mg hver anden uge) i kombination med prednisolonnedtrapning som mulig standardbehandling til patienter med kæmpecellearteritis (GCA).*

Skottland (SMC): Innført med begrensning: 10.09.2018: *SMC restriction: treatment with tocilizumab is subject to a 12 month clinical stopping rule.*

England (NICE/NHS): Innført med begrensning 18.04.2018*: Tocilizumab, when used with a tapering course of glucocorticoids (and when used alone after glucocorticoids), is recommended as an option for treating giant cell arteritis in adults, only if:*

- *they have relapsing or refractory disease*
- *they have not already had tocilizumab*
- *tocilizumab is stopped after 1 year of uninterrupted treatment at most and*
- *the company provides tocilizumab according to the commercial arrangement.*

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke vurdert den foreslåtte pasientgruppen som ikke tåler eller får tilbakefall av prednisolon, som samsvarer med klinikerinnspillet som initierte den nye bestillingen.

Sykehusinnkjøp har likevel forhandlet en alternativ prisavtale for denne pasientgruppen. Vi kjenner ikke kostnad per kvalitetsjusterte leveår for denne pasientgruppen, men basert på tidligere metodevurdering av tocilizumab [redacted] Sykehusinnkjøp vurderer at den foreslåtte avtalen er gjennomførbar og tilstrekkelig treffsikker mht. det avtalte volumet. Avtalen vil ikke påvirke rangering i øvrige konkurranser der Roactemra inngår.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Sivertsen
Fagrådgiver

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	02.02.2022	Endelig rapport mottatt: 21.04.22
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	09.12.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	18.03.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	05.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	185 dager hvorav 100 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 35 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 51 dager.	

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 095 – 2022 ID2020_077 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_077 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Selperkatinib (Retsevmo) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.

2. Leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling, og prisen er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_077 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 22.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_077 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at selperkatinib (Retsevmo) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.

Leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling, og prisen er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av selperkatinib (Retsevmo) i henhold til *ID2020_077 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte -vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib*.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Det foreligger begrensede studiedata for selperkatinib og det er mangel på kliniske data som kan brukes til å etablere en relevant kontrollarm. Legemiddelverket vurderer derfor at det ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt og har derfor ikke beregnet kostnadseffektiviteten av selperkatinib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Vurderingen tar utgangspunkt i godkjent preparatomtale og dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Skjoldbruskkjertelkreft (TC) er en uvanlig kreftform, men insidensen har vært økende de siste årene. I 2020 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller i Norge. Gjennomsnittsalderen for de som får diagnosen er 56 år, og sykdommen rammer flere kvinner enn menn. Sykdommen har generelt god prognose og hos majoriteten av pasientene vil kirurgisk behandling være helbredende. Data fra kreftregisteret viser en 5-års overlevelse for den totale skjoldbruskkjertelkreft populasjonen, på 95 % for kvinner og 89 % for menn.

Sykdommen karakteriseres av unormal vekst og celleproliferasjon i skjoldbruskkjertelen. Skjoldbruskkjertelkreft gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på sykdom. Svulstene inndeles histologisk i ulike typer med implikasjoner for sykdomsforløp og prognose. Differensiert thyroideakarsinom, DTC utgjør >90 % av det totale antall tilfeller av skjoldbruskkjertelkreft. DTC har tre undergrupper med ulikt sykdomsforløp og ulik prognose. Papillært thyroideakarsinom (PTC) utgjør cirka 80-85 % av alle tilfellene av DTC, follikulært thyroideakarsinom (FTC) cirka 10-15 % og Hürthle-celle karsinom cirka 3%. Udifferensiert anaplastisk thyroideakarsinom (ATC) og lite differensiert thyroideacarcinom (PDTC) utgjør cirka 5-10 % av tilfellene og karakteriseres av et mer aggressivt sykdomsforløp. Regionale metastaser er vanlige, men synes i liten grad å påvirke prognosen ved papillære karsinomer. Fjernmetastaser forekommer hos inntil 15 %, oftest til lunger.

REarrangert ved Transfeksjon (RET)-genet koder for RET-proteinet, som under normale omstendigheter bidrar til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet og bidrar til kreftutvikling gjennom økt celleoverlevelse, proliferasjon, migrering og angiogenese. RET-genfusjoner har blitt identifisert hos 5-40 % av pasientene med PTC og ca. 6 % av pasientene med lite differensiert thyroideacarcinom (PDTC), men det er stor variasjon i rapportert forekomst i ulike studier. RET-fusjoner er uvanlig hos pasienter med udifferensiert anaplastisk thyroideakarsinom (ATC) og follikulært thyroideakarsinom (FTC). RET-mutasjoner/fusjoner er normalt ikke overlappende med andre kjente drivermutasjoner. Prognosen ved RET-mutert differensiert og PDTC er ikke godt karakterisert, og det er ikke kjent om RET-fusjoner i seg har en prognostisk betydelse.

Alvorlighet og prognosetap

Ettersom Legemiddelverket ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen i denne metode-vurderingen, er det ikke gjort kvantitativ beregning av alvorlighetsgrad for pasienter med RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft.

Pasientgrunnlag i Norge

Basert på innspill fra en kliniker Eli Lilly har kontaktet, har de estimert at om lag 4 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med selperkatinib i Norge for aktuell indikasjon. Dette samsvarer med tilbakemeldinger fra en kliniker Legemiddelverket har konferert, som anslår at 2-5 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med selperkatinib.

Behandling med selperkatinib (Retsevmo)
Selperkatinib fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa 11. februar 2021, som
- monoterapi til behandling av avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib
- til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Den andre indikasjonen er under vurdering i ID2020_099 og behandles som egen sak i herværende møte.

Indikasjon
Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er:
-som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.

Virkningsmekanisme
RET-proteinet bidrar under normale omstendigheter til cellevekst, celledeling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet. RET-fusjonsproteiner kan virke som onkogene drivere ved å fremme celleproliferasjon av tumorcellelinjer. Selperkatinib utøver anti-tumor aktivitet gjennom hemming av villtype RET og multiple muterte RET-isoformer, i tillegg til vaskulær endotelial vekstfaktor reseptor 1 og 3.

Dosering
Den anbefalte dosen av selperkatinib basert på kroppsvekt er:
-Mindre enn 50 kg: 120 mg to ganger daglig.
-50 kg eller mer: 160 mg to ganger daglig.

Behandling skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger
De vanligste alvorlige bivirkningene observert med selperkatinib er hypertensjon, økt aspartat-aminotransferase (ASAT) og økt alaninaminotransferase (ALAT). Permanent seponering av selperkatinib på grunn av akutte bivirkninger under behandling, uavhengig av årsak, oppsto i studier hos 6,0 % av pasientene. Bivirkninger som resulterte i permanent seponering inkluderte økt ALAT, økt ASAT, overfølsomhet og trombocytopeni.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Retsevmo.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Per dags dato har ingen RET-spesifikk terapi blitt innført for behandling av pasienter med RET-positiv skjoldbruskkjertelkreft. Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølgning av kreft i skjoldbruskkjertelen[1], sist oppdatert i 2017. Avhengig av sykdommens histologi og stadium, kan kreft i skjoldbruskkjertelen behandles med kirurgi, utvendig strålebehandling og ved differensiert thyroideakarsinom (DTC) også radiojodbehandling og thyroideastimulerende hormonsupprimerende medikamentell behandling. Hos 75-80 % av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende. Ved udifferensiert anaplastisk thyroideakarsinom (ATC) er imidlertid prognosen betydelig dårligere, og nesten ingen helbredes uansett terapeutisk tilnærming. Ingen former av thyroideakarsinom er særlig følsomme for cytostatika. Ved utbredt kreftsykdom er behandlingen radiojodterapi (kun ved DTC), lindrende ekstern strålebehandling og eventuelt lindrende kirurgi. Profylaktisk thyroidektomi anbefales for personer med kjente sykdomsrelevante RET kimbanemutasjoner. Ved radiojodresistens gis medikamentell behandling. For

[1] Thyroideakreft (skjoldbruskkjertelkreft) – handlingsprogram - Helsedirektoratet

DTC er multikinasehemmerne sorafenib (Nexavar) og lenvatinib (Lenvima) godkjent for bruk på indikasjonen progressiv lokalavansert/ metastaserende, radiojodresistent DTC.

Ifølge det Nasjonale handlingsprogrammet er det ennå ikke avklart hvilket som er det foretrukne legemidlet i 1.linje systemisk behandling. Foreløpig praktiseres 1. linje lenvatinib, 2. linje sorafenib (eller lenvatinib hvis det ikke er brukt i 1.linje) og 3. linje vandetanib (off-label).

Etter at finansieringsansvaret for sorafenib og lenvatinib ble overført fra folketrygden til de regionale helseforetakene 1. mai 2017, er lenvatinib besluttet innført (ID2018_073). Det er ikke gjennomført vurdering av sorafenib for TC, men legemiddelet er per dags dato etablert i norsk klinisk praksis.

Per i dag er deteksjon av RET-fusjonspositive mutasjoner/ uttrykk ikke angitt som rutine i det nasjonale handlingsprogrammet. Eli Lilly trekker frem at deteksjon av RET biomarkøren er inkludert i de brede neste generasjons sekvensering (NGS)-paneler som allerede er tilgjengelig på noen norske sykehus. Dette bekreftes av kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert.

Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er sorafenib for den andel av DTC/PDTC pasientene som tidligere har fått kun lenvatinib, og lenvatinib for de pasienter som tidligere har fått behandling med sorafenib. For pasienter med ATC og/eller pasienter som vurderes ikke aktuelle for sorafenib/lenvatinib, vil støttebehandling være relevant komparator.

Effektdokumentasjon

Som del av den betingede markedsføringstillatelsen har Eli Lilly forpliktet seg til å sende inn den endelige studierapporten for den pivotale LIBRETTO-001 studien innen utgangen av 2023. Videre har de forpliktet seg til å sende inn den kliniske studierapporten fra en pågående fase 3-studie (J2G-MC-JZJB, LIBRETTO-531) som sammenlikner selperkatinib med legenes valg av kabozantinib eller vandetanib hos pasienter med progressiv, avansert, kinasehemmer-naiv, RET-mutert MTC innen februar 2025. Det er ikke planlagt noen oppfølgende fase 3 studie for TC indikasjonen.

Effekt og sikkerhet av selperkatinib (Retsevmo) i andre og senere behandlingslinje er undersøkt i en pågående fase 1 og 2, multisenter, åpen, enarmet klinisk studie (LIBRETTO-001) med pasienter over 12 år med bekreftet RET-fusjonspositive solide svulster. Pasientene fikk behandling med Retsevmo 160 mg oralt to ganger daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Den primære effektvurderingen var basert på de første 19 av de 22 inkluderte pasientene med thyroideakreft. Generell responsrate (ORR) anslått av en blindet uavhengig evalueringskomité var 78,9 % (95 % KI: 54,4, 93,9). Median responsvarighet var 18,4 måneder. Data for PFS og OS var umodne. Median PFS var 20 måneder og median OS kunne ikke estimeres ved en median oppfølgingstid på 19,5 måneder.

Legemiddelverkets vurdering

Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av Retsevmo sammenliknet med annen behandling, og følgelig gir denne studien alene ikke grunnlag for å evaluere kostnadseffektiviteten til Retsevmo. Datamaterialet er svært begrenset da det kun omfatter 19 pasienter i intervensjonskohorten.

Responsratene og responsvarighet dokumentert i TC-populasjonen i LIBRETTO-001 studien anses klinisk relevante i målpopulasjonen. PFS- og OS-dataene er umodne, og dette i kombinasjon med en manglende relevant kontrollgruppe vanskeliggjør tolkningen av disse dataene. I hvor stor grad de kliniske responsene kan oversettes i en gevinst på PFS og OS kan ikke fastslås. Det er, etter det Legemiddelverket er kjent med, ikke planlagt nye studier som vil løse utfordringene knyttet til å vurdere relativ effekt for Retsevmo for denne pasientpopulasjonen, men det vil komme oppdaterte data fra den pivotale LIBRETTO-001 studien.

Det er per nå heller ikke identifisert studier som inkluderer en relevant RET-fusjonspositiv pasient-populasjon for bruk i en indirekte sammenlikning, og det har derfor ikke vært mulig å etablere relativ effekt mot andre relevante terapier.

Helseøkonomi
Pristilbud

Eli Lilly har 25.07.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
451289	Retsevmo kapsler 40 mg, 56 stk	38 235,30 NOK	[redacted]
464989	Retsevmo kapsler 80 mg, 112 stk	152 832,30 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag 1 992 000 NOK til maks-AUP og [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden for Retsevmo er [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 160 mg x 2 i henhold til SPC. Pasienter <50 kg skal bruke dosering 120 mg x 2, noe som tilsvarer en månedskostnad på [redacted] og en årskostnad på om lag [redacted]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet. I tabellen fremgår en sammenligning av årskostnader for selperkatinib og de to relevante komparatorene.

Legemiddel	Dosering	Årskostnad (LIS-AUP inkl mva.)
Retsevmo (selperkatinib)	120 mg x 2 (<50 kg)	[redacted]
	160 mg x 2 (≥50 kg)	[redacted]
Lenvima (lenvatinib)	24 mg x 1	[redacted]
Nexavar (sorafenib)	400 mg x 2	[redacted]

[redacted] Lenvima er vurdert og besluttet innført av Beslutningsforum, og praktiseres per dags dato som 1.linje behandling. Sorafenib er ikke metodevurdert, men er etablert behandling i norsk klinisk praksis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser i år 5 ved innføring av selperkatinib til aktuell indikasjon.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	7,6 millioner NOK
Avtalepriser og pristilbud mottatt 25.07.2022 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom selperkatinib blir besluttet innført i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne dato. [redacted]

[redacted]

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige (TLV): Retsevmo har ikke subvention[2]. Legemidlet var i bruk før MT ble innvilget, og eksisterende pasienter hadde videre rett til refusjon av Retsevmo i perioden refusjonssøknaden ble behandlet. Subventionen opphørte etter at leverandøren trakk sin refusjonssøknad. Beslutning publisert 22.09.2021.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke selpercatinib til patienter med RET-fusion-positiv jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen[3]. Det skyldes, at datagrundlaget er så usikkert, at Medicinrådet ikke kan vurdere, om lægemidlet er effektivt til patientgruppen. Beslutning publisert 23.03.2022.

Skottland (SMC): Selpercatinib (Retsevmo®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment[4]. Beslutning publisert 13.09.2021.

England (NICE)**:** Selpercatinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund[5], as an option for treating advanced RET fusion-positive thyroid cancer in adults who need systemic therapy after sorafenib or lenvatinib. […] It is recommended only if the conditions in the managed access agreement are followed. Beslutning publisert 03.11.2022.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Skjoldbruskkjertelkreft er en uvanlig kreftform, men insidensen har vært økende de siste årene. I 2020 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller i Norge. Sykdommen har generelt god prognose og hos majoriteten av pasientene vil kirurgiske behandling være helbredende. Papillært thyroideakarsinom er den vanligste typen skjoldbruskkjertelkreft, og det identifisert RET-genfusjoner hos ca. 5-40 % av disse pasientene. RET-genfusjoner er onkogene drivere.

Selperkatinib (Retsevmo) er et legemiddel som utøver anti-tumor aktivitet gjennom hemming av RET-genet. Det anslås at 2-5 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med selperkatinib.

Responsratene og responsvarighet dokumentert i LIBRETTO-001-studien anses klinisk relevante i målpopulasjonen. Dataene for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) er umodne, og dette i kombinasjon med en manglende relevant kontrollgruppe vanskeliggjør tolkningen av disse dataene. I hvor stor grad de kliniske responsene kan oversettes i en gevinst på PFS og OS kan ikke fastslås. Det svært begrensede kliniske datagrunnlaget fra den enarmede LIBRETTO-001 gjør at Legemiddelverket vurderer at kvantifisering av relativ effekt og beregning av kostnadseffektivitet ikke er mulig for bruk av selperkatinib til RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft i andre eller senere linje.

Med tilbudt pris er årskostnaden for Retsevmo med dosering 160 mgx2, [redacted] per pasient. [redacted]

---

[2] Den tillfälliga subventionen för Retsevmo upphör - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
[3] Selpercatinib (Retsevmo) (revurdering) (medicinraadet.dk)
[4] selpercatinib (Retsevmo) (scottishmedicines.org.uk)
[5] 1 Recommendations | Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations | Guidance | NICE

Fagdirektørene anbefaler at selperkatinib (Retsevmo) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.

Leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling, og prisen er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

Lenke til rapport ID2020_077_Selperkatinib_Retsevmo_RET-fusjons+ TC_metodevurdering_offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 10.08.2022

Sak til beslutning: ID2020_077 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_077 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.08.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_077 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.09.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.10.2020 Oppdatert: 09.03.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	11.02.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.09.2020
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	15.12.2021, 12.02.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	11.01.2022, 07.03.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09.08.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	05.05.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	269 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 217 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	15.03.2022 Endelig rapport: 20.05.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.03.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	25.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	04.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	143 dager hvorav 124 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 19 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	08.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	10.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 04. august 2022

ID2020_077: Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering datert 05.05.2022 hvor Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av selperkatinib til den aktuelle indikasjonen. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene ved bruk av Retsevmo i henhold til bestilling ID2020_077 men Legemiddelverket vurderer at det på grunn av mangel på kliniske data ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt og har derfor ikke estimert kostnadseffektiviteten av selperkatinib sammenlignet med dagens behandling.

Thyroideacancer (TC) rammer drøyt 400 pasienter årlig i Norge. Rundt 10% av pasientene med TC har drivermutasjoner i RET-genet som bidrar til kreftutviklingen. Den aktuelle indikasjonen for selperkatinib gjelder behandling av avansert RET-mutert TC i andre eller senere behandlingslinjer. Antall pasienter aktuelle for denne indikasjonen er anslått til 2-5 pasienter årlig.

Dagens behandling av avansert RET-positiv TC er den samme som for TC uten RET-mutasjon, lenvatinib i førstelinje og sorafenib i andrelinje (eller lenvatinib dersom denne ikke er brukt i førstelinje). Det er ikke utført sammenliknende studier av disse medikamentene.

Selperkatinib er en selektiv RET-kinasehemmer. Medikamentet fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa for den aktuelle indikasjonen februar 2021, basert på den enarmede fase I/II studien LIBRETTO-001. Eli Lilly har forpliktet seg til å sende inn den endelige rapporten fra LIBRETTO-001, men det et er ikke planlagt noen oppfølgende fase III studie for denne indikasjonen.

I LIBRETTO-001 var responsraten for den aktuelle pasientpopulasjonen 79%. Ved en median oppfølgingstid på 19,5 måneder var median progresjonsfri overlevelse 20 mnd men OS-data var umodne. Legemiddelverket har vurdert responsrate og responsvarighet som klinisk relevante, men

bemerker at studien inkluderer få pasienter og er uten kontrollgruppe noe som vanskeliggjør tolkningen av data.

Pristilbud

Eli Lilly har 25.07.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
451289	Retsevmo kapsler 40 mg, 56 stk	38 235,30 NOK	[redacted]
464989	Retsevmo kapsler 80 mg, 112 stk	152 832,30 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag 1 992 000 NOK til maks-AUP og [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden for Retsevmo er [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 160 mg x 2 i henhold til SPC. Pasienter <50 kg skal bruke dosering 120 mg x 2, noe som tilsvarer en månedskostnad på [redacted] og en årskostnad på om lag [redacted]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet. Avansert RET-mutert TC er en alvorlig sykdom, men det er ikke gjort kvantitative beregninger av alvorlighetsgraden. I tabellen fremgår en sammenligning av årskostnader for selperkatinib og de to relevante komparatorene.

Legemiddel	Dosering	Årskostnad (LIS-AUP inkl mva.)
Retsevmo (selperkatinib)	120 mg x 2 (<50 kg)	[redacted]
	160 mg x 2 (≥50 kg)	
Lenvima (lenvatinib)	24 mg x 1	
Nexavar (sorafenib)	400 mg x 2	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser i år 5 ved innføring av selperkatinib til aktuell indikasjon.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	7,6 millioner NOK
Avtalepriser og pristilbud mottatt 25.07.2022 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom selperkatinib blir besluttet innført i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemidlet tas i bruk fra 01.10.2022, da prisen kan gjelde fra denne dato. [redacted]

Informasjon om refusjon av Selperkatinib (Retsevmo) i andre land

Sverige (TLV): Retsevmo har ikke subvention.[1] Legemidlet var i bruk før MT ble innvilget, og eksisterende pasienter hadde videre rett til refusjon av Retsevmo i perioden refusjonssøknaden ble behandlet. Subventionen opphørte etter at leverandøren trakk sin refusjonssøknad. Beslutning publisert 22.09.2021.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke selpercatinib til patienter med RET-fusion-positiv jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen. Det skyldes, at datagrundlaget er så usikkert, at Medicinrådet ikke kan vurdere, om lægemidlet er effektivt til patientgruppen. Beslutning publisert 23.03.2022.[2]

Skottland (SMC): Selpercatinib (Retsevmo®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.[3] Beslutning publisert 13.09.2021.

England (NICE)**:** Selpercatinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund, [4] as an option for treating advanced RET fusion-positive thyroid cancer in adults who need systemic therapy after sorafenib or lenvatinib. […] It is recommended only if the conditions in the managed access agreement are followed. Beslutning publisert 03.11.2022.

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke kunnet estimere relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av selperkatinib til RET-fusjonspositiv TC i andre eller senere linje. Med tilbudt pris er årskostnaden for Retsevmo [redacted] per pasient. Dersom medikamentet innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 29.08.2022, kan medikamentet tas i bruk til avtalt pris fra 01.10.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	15.03.2022	Endelig rapport: 20.05.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.03.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	25.07.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	04.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	143 dager hvorav 124 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 19 dager.	

[1] Den tillfälliga subventionen för Retsevmo upphör - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV

[2] Selpercatinib (Retsevmo) (revurdering) (medicinraadet.dk)

[3] selpercatinib (Retsevmo) (scottishmedicines.org.uk)

[4] 1 Recommendations | Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations | Guidance | NICE

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 096 – 2022 ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Selperkatinib (Retsevmo) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

2. Leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling, og prisen er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Oslo, 26.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 26.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at selperkatinib (Retsevmo) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling, og prisen er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Retsevmo i henhold til *ID2020_099 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib (Retsevmo) til behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/ eller vandetanib*. Ettersom Legemiddelverket ikke kunne kvantifisere relativ

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

effekt i denne saken, er kostnadseffektiviteten av selperkatinib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon ikke beregnet. Vurderingen tar utgangspunkt i godkjent preparatomtale, og dokumentasjon innsendt fra Eli Lilly.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Skjoldbruskkjertelkreft er en uvanlig kreftform, men insidensen har vært økende de siste årene. I 2020 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller i Norge. Gjennomsnittsalderen for de som får diagnosen er 56 år, og sykdommen rammer flere kvinner enn menn. Sykdommen har generelt god prognose og hos majoriteten av pasientene vil kirurgisk behandling være helbredende. Data fra kreftregisteret viser en 5-års overlevelse for den totale skjoldbruskkjertelkreft populasjonen på 95 % for kvinner og 89 % for menn. Skjoldbruskkjertelkreft karakteriseres av unormal vekst og celledeling i skjoldbruskkjertelen. Krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på sykdom. Svulstene inndeles histologisk i ulike typer med betydelse for sykdomsforløp og prognose. Differensiert thyroideakarsinom, DTC, er den vanligste typen av skjoldbruskkjertelkreft, og utgjør > 90 % av det totale antall tilfeller av skjoldbruskkjertelkreft.

Andelen med medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) er rapportert å utgjøre fra 3 % til 10 % av den totale skjoldbruskkjertelkreftpopulasjonen, noe som utgjør 15 til 49 pasienter per år. MTC er forbundet med noe høyere mortalitet enn skjoldbruskkjertelkreft generelt, med en fem-års overlevelse på 90 % hos kvinner og 75 % hos menn.

MTC utgår fra de kalsitoninproduserende c-cellene og er mer aggressiv enn de differensierte thyroideakarsinomene. MTC opptrer i opptil 25 % av tilfellene som en arvelig tilstand, mens for de resterende 75 % er sykdommen sporadisk. Arvelig MTC kan forekomme som familiær MTC alene eller som del av MEN2A eller MEN2B syndromene (MEN = multiple endokrine neoplasier), som også kan gi kreft i binyremarg og/eller parathyroidea. Sporadisk MTC diagnostiseres typisk i 50- eller 60-årene. MEN2A og familiær MTC oppstår som regel i 30- årene og MEN2B hos de yngre enn 20 år. Ved diagnose har 35 % til 50 % av pasientene regionale metastaser og 13 % til 15 % distale metastaser, gjerne til lunge, ben og lever. Hos pediatriske pasienter er MTC som regel forbundet med MEN2-syndromet og barn får typisk diagnosen i den presymptomatiske fasen, sekundært til en familiehistorie med kjent RET-mutasjon.

REarrangert ved Transfeksjon (RET)-genet koder for RET-proteinet, som under normale omstendigheter bidrar til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet og bidrar til kreftutvikling gjennom økt celleoverlevelse, proliferasjon, migrering og angiogenese. Ved funn av medullær thyroideakreft bør en alltid teste for genfeil i RET- genet. RET-mutasjoner er normalt ikke overlappende med andre kjente drivermutasjoner. Andelen med RET-mutasjoner er antatt å være 100 % hos pasienter med familiær type og ca. halvparten hos pasientene med sporadisk type. Basert på dette, kan totalantallet med RET-mutert MTC variere fra 9 til 30 pasienter årlig i Norge, men ikke alle disse har avansert sykdom og er aktuelle for behandling i andre og senere linjer.

Prognosen for RET-mutert MTC er ikke fullstendig karakterisert. Somatiske mutasjoner i ekson 16 (spesielt mutasjonen M918T) og ekson 15 ser imidlertid ut til å være forbundet med en dårligere prognose sammenliknet med RET villtype-mutasjoner.

Alvorlighet og prognosetap

Avansert RET-mutert MTC er en alvorlig sykdom. Siden Legemiddelverket ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen for å beregne kostnadseffektivitet, er det ikke gjort en kvantitativ beregning av alvorlighetsgrad for pasienter med RET-mutert MTC.

Pasientgrunnlag i Norge

En kliniker Legemiddelverket har konferert anslår at om lag to pasienter vil være aktuelle for behandling med selperkatinib per år i Norge, mens en annen kliniker Legemiddelverket har konferert med estimerer et antall på to til fire pasienter per år. Eli Lilly har estimert at én pasient vil være aktuell for behandling med selperkatinib årlig.

Behandling med selperkatinib (Retsevmo)

Selperkatinib fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa 11. februar 2021, som

- monoterapi til behandling av avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib
- til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Den andre indikasjonen er under vurdering i ID2020_077 og behandles som egen sak i herværende møte.

Indikasjon

Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er: Selperkatinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbrusk-kjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Virkningsmekanisme

RET-proteinet bidrar under normale omstendigheter til cellevekst, celledeling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET genet. RET-fusjonsproteiner kan virke som onkogene drivere ved å fremme celleproliferasjon av tumorcellelinjer. Selperkatinib utøver antitumor aktivitet gjennom hemming av villtype RET og multiple muterte RET-isoformer, i tillegg til vaskulær endotelial vekstfaktor reseptor 1 og 3.

Dosering

Den anbefalte dosen av selperkatinib basert på kroppsvekt er:

- Mindre enn 50 kg: 120 mg to ganger daglig.
- 50 kg eller mer: 160 mg to ganger daglig.

Bivirkninger

De vanligste alvorlige bivirkningene observert med selperkatinib er hypertensjon, økt aspartataminotransferase (ASAT) og økt alaninaminotransferase (ALAT). Permanent seponering av selperkatinib på grunn av akutte bivirkninger under behandling, uavhengig av årsak, oppsto i studier hos 6,0 % av pasientene. Bivirkninger som resulterte i permanent seponering inkluderte økt ALAT, økt ASAT, overfølsomhet og trombocytopeni.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Retsevmo.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Per dags dato har ingen selektiv RET-spesifikk terapi blitt godkjent for behandling av pasienter med RET-drevne solide svulster. Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølgning av kreft i skjoldbruskkjertelen[1], sist oppdatert i 2017. Hos alle pasienter med MTC er det anbefalt å analysere RET proto-onkogenet. Avhengig av sykdommens histologi og stadium kan MTC behandles med kirurgi, utvendig strålebehandling eller medikamentell behandling. Hos personer med kjente sykdomsrelevante RET kimbanemutasjoner er det indikasjon for kirurgi før MTC oppstår. For pasienter med progressiv MTC og symptomgivende metastaser er multikinasehemmerene vandetanib og kabozantinib (kun voksne) godkjent. Det finnes ikke direkte sammenliknende studier av de to medikamentene. Ifølge de klinisk eksperter Legemiddelverket har konferert, styres valget mellom de to produktene først og fremst etter bivirkningsprofilen opp mot den enkelte pasient. Bruken i første linje anslås å være fordelt omtrent likt mellom de to. I andre linje benyttes det alternativ som ikke ble gitt i første linje. Det er ingen etablert behandlingspraksis etter disse to medikamentene.
Vandetanib og kabozantinib var tidligere finansiert via individuell stønad i blåreseptordningen. Finansieringsansvaret ble overført fra Folketrygden til spesialisthelsetjenesten i mai 2017. Legemidlene er ikke metodevurdert for den aktuelle indikasjonen, og kostnadseffektiviteten er dermed ikke vurdert.

Komparator
Relevant komparator for denne metodevurderingen vil være vandetanib eller kabozantinib for pasienter som kun har fått én eller to tidligere behandlingslinjer. Det er ingen etablert behandlingspraksis fra 3. linje, dvs. for pasienter som tidligere har fått behandling med både vandetanib og kabozantinib

Effektdokumentasjon
Som del av den betingede markedsføringstillatelsen har Eli Lilly forpliktet seg til å sende inn den endelige studierapporten for den pivotale, enarmede LIBRETTO-001 studien innen utgangen av 2023. Videre har de forpliktet seg til å sende inn den kliniske studierapporten fra en pågående fase 3-studie (J2G-MC-JZJB, LIBRETTO-531) som sammenlikner selperkatinib med legenes valg av kabozantinib eller vandetanib hos pasienter med progressiv, avansert, kinasehemmer-naiv, RET-mutert MTC innen februar 2025.

Effekt og sikkerhet av selperkatinib er undersøkt i en pågående fase I/II studie (LIBRETTO-001). Studien er en enarmet, åpen, multisenter studie som inkluderte pasienter over 12 år med bekreftet RET-fusjonspositive / RET-muterte solide svulster, der pasientene fikk selperkatinib (Retsevmo)
160 mg oralt to ganger daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon.
Den primære effektvurderingen var basert på de første 55 av de 143 inkluderte pasientene med MTC. I metodevurderingen benyttes effektdata fra to oppdaterte data-kutt; 16. desember 2019 (n=124) og 30. mars 2020 (n=143). Ved det seneste datakuttet var generell responsrate (ORR), anslått av en blindet uavhengig vurderingskomite, 69,2 % (95 % KI: 61 %, 76,7 %). En betydelig større andel av pasientene responderte på Retsevmo sammenliknet med seneste tidligere behandlingslinje (69 % vs. 10 %). Dette støtter den kliniske relevansen av den anti-tumorale aktiviteten observert med Retsevmo. Data for endepunktene responsvarighet (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var umodne. Ved en median oppfølgingstid på 10 måneder kunne responsvarighet (DOR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) ikke estimeres.

Legemiddelverkets vurdering
Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av Retsevmo sammenliknet med annen behandling. Eli Lilly leverte en uankret indirekte sammenlikning basert på populasjons-justert metodikk (MAIC) mot kabozantinib. Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at flere viktige faktorer ikke er justert for og/ eller kjent i de uankrede MAIC-analysene, og at resultatene er

[1] Thyroideakreft (skjoldbruskkjertelkreft) – handlingsprogram - Helsedirektoratet

beheftet med bias av ukjent omfang. Legemiddelverket har vurdert at denne analysen dermed hviler på antagelser som ikke kan valideres og er for usikker til å kvantifisere relativ effekt, og følgelig har Legemiddelverket ikke kunnet estimere kostnadseffektiviteten til Retsevmo.

Responsratene og responsvarighet dokumentert i LIBRETTO-001 studien anses klinisk relevant i målpopulasjonen. Dette støttes videre av de intraindividuelle sammenlikningene, som viser at en betydelig større andel av pasientene responderte på Retsevmo sammenliknet med seneste tidligere behandlingslinje. Data for endepunktene responsvarighet (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) er umodne. Dette i kombinasjon med en manglende relevant kontrollgruppe vanskeliggjør tolkningen av dataene da effekten av pasientfaktorer ikke kan separeres fra behandlingseffekten. Klinisk effekt er dermed primært dokumentert gjennom responsrater, støttet av responsvarighet. I hvor stor grad de kliniske responsene oversettes i en gevinst på PFS og OS kan ikke fastslås.

Den pågående fase III studien LIBRETTO-531 sammenligner Retsevmo med legens valg av kabozantinib eller vandetanib i første linje hos pasienter med RET-mutert MTC. Resultater ventes i 2025, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet av Retsevmo som førstelinjes behandling for avansert RET-mutert MTC.

Helseøkonomi
Pristilbud

Eli Lilly har 25.07.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maksimal AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
451289	Retsevmo kapsler 40 mg, 56 stk	38 235,30 NOK	[redacted]
464989	Retsevmo kapsler 80 mg, 112 stk	152 832,30 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag 1 992 000 NOK til maksimal AUP og [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden for Retsevmo er [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 160 mg x 2 i henhold til SPC. Pasienter <50 kg skal bruke dosering 120 mg x 2, noe som tilsvarer en månedskostnad på [redacted] og en årskostnad på om lag [redacted]

Kostnadseffektivitet
Legemiddelverket har ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet. I tabellen fremgår en sammenligning av årskostnader for selperkatinib og de to relevante komparatorene.

Legemiddel	Dosering	Årskostnad (LIS-AUP inkl mva.)
Retsevmo (selperkatinib)	120 mg x 2 (<50 kg)	[redacted]
	160 mg x 2 (≥50 kg)	[redacted]
Caprelsa (vandetanib)	200 mg x 1 (barn/unge)	[redacted]
	300 mg x 1 (voksne)	[redacted]
Cometriq (kabozantinib)	140 mg x 1 (voksne)	[redacted]

[redacted]

Budsjettkonsekvenser
Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser, men de forventes å være små basert på det lave forventede pasientantallet.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom selperkatinib blir besluttet innført i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemidlet tas i bruk fra 01.10.2022, da prisen kan gjelde fra denne dato. [redacted]

Informasjon om refusjon i andre land
Sverige (TLV): Retsevmo har ikke subvention[2]. Legemidlet var i bruk før MT ble innvilget, og eksisterende pasienter hadde videre rett til refusjon av Retsevmo i perioden refusjonssøknaden ble behandlet. Subventionen opphørte etter at leverandøren trakk sin refusjonssøknad. Beslutning publisert 22.09.2021.

Danmark: *Medicinrådet anbefaler selpercatinib til patienter med RET-muteret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen[3]. Medicinrådet finder det sandsynliggjort, at selpercatinib er en mere effektiv og sikker behandling end cabozantinib. Medicinrådet vil senest om 3 år tage stilling til, om anbefalingerne stadig skal gælde.* Beslutning publisert 23.03.2022.

Skottland (SMC): *Selpercatinib (Retsevmo®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment[4]*. Beslutning publisert 13.09.2021.

England (NICE)**:** *Selpercatinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund, as an option for treating advanced RET-mutant medullary thyroid cancer in people 12 years and older who need systemic therapy after cabozantinib or vandetanib[5]. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement are followed.* Beslutning publisert 03.11.2022.

Vurdering fra fagdirektørene
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Skjoldbruskkjertelkreft er en uvanlig kreftform, men insidensen har vært økende de siste årene. I 2020 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller i Norge. Krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på sykdom. Svulstene inndeles histologisk i ulike typer med implikasjoner for sykdomsforløp og prognose. Sykdommen har generelt god prognose og hos majoriteten av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende.
MTC utgår fra de kalsitoninproduserende c-cellene og er mer aggressiv enn de differensierte thyroideakarsinomene. Nesten alle pasientene med arvelig medullær skjoldbruskkjertelkreft (MCT) har aktivering av RET proto-onkogenet gjennom kimcellemutasjoner. Hos pasienter med sporadisk MTC har ca. 50 % av pasientene mutasjoner i RET-genet.

Selperkatinib (Retsevmo) er et legemiddel som utøver anti-tumor aktivitet gjennom hemming av RET-genet. Det anslås at ca. 2-4 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med selperkatinib for aktuell indikasjon.

---

[2] Den tillfälliga subventionen för Retsevmo upphör - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
[3] Selpercatinib (Retsevmo) (revurdering) (medicinraadet.dk)
[4] selpercatinib (Retsevmo) (scottishmedicines.org.uk)
[5] 1 Recommendations | Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations | Guidance | NICE

Effekt og sikkerhet av selperkatinib er undersøkt i en pågående fase I/II studie (LIBRETTO-001). LIBRETTO er en enarmet studie og det har ikke vært mulig å vurdere relativ effekt utfra denne studien. Kostnadseffektivitet av selperkatinib til RET-fusjonspositiv MTC i andre eller senere linje er ikke beregnet. Resultatene fra studien viser at en betydelig større andel av pasientene responderte på Retsevmo sammenliknet med seneste tidligere behandlingslinje (69 % vs. 10 %). Data for endepunktene responsvarighet (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var umodne. Responsratene og responsvarighet dokumentert i LIBRETTO-001 studien anses klinisk relevant i målpopulasjonen. I hvor stor grad de kliniske responsene oversettes i en gevinst på PFS og OS kan ikke fastslås.

Med tilbudt pris er årskostnaden for Retsevmo [redacted] Aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis er meget liten, [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at selperkatinib (Retsevmo) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling, og prisen er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport ID2020_099 selperkatinib_Retsevmo_MTCsubgruppe - Hurtig metodevurdering_offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 09.08.2022

Sak til beslutning: ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.08.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	-
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.10.2020 (oppdatert 09.03.2022)
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	11.02.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.09.2020
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	15.12.2021, 12.02.2022, 08.03.2022, 10.03.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	11.01.2022, 07.03.2022, 09.03.2022, 28.03.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09.08.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	04.07.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	329 dager hvorav 69 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 260 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	24.05.2022 Endelig rapport: 05.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.05.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	25.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	04.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	73 dager hvorav 62 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	05.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	08.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 04. august 2022

ID2020_099: Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering datert 04.07.2022 hvor Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av selperkatinib til den aktuelle indikasjonen. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene ved bruk av Retsevmo i henhold til bestilling ID2020_099 men kunne ikke goda innsendt estimat på relativ effekt, og har derfor ikke vurdert kostnadseffektiviteten av selperkatinib sammenlignet med dagens behandling.

Medullær thyroideacancer (MTC) er en sjelden form for thyroideacancer som rammer ca 12 nye pasienter årlig i Norge. Rundt 70% av pasientene med MTC har drivermutasjoner i RET-genet som bidrar til kreftutviklingen. Den aktuelle indikasjonen for selperkatinib gjelder behandling av avansert RET-mutert MTC i andre eller senere behandlingslinjer. Antall pasienter aktuelle for denne indikasjonen er anslått til 2-4 pasienter årlig.

Dagens behandling av avansert RET-positiv MTC er en av multikinasehemmerne vandetanib eller kabozantinib (kun voksne) i førstelinje og deretter det andre alternativet i andrelinje. Ifølge klinikere Legemiddelverket har konsultert, fordeler bruken seg omtrent likt i førstelinje. Disse legemidlene er ikke tidligere metodevurdert, så kostnadseffektiviteten er ikke etablert.

Selperkatinib er en selektiv RET-kinasehemmer. Medikamentet fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa for den aktuelle indikasjonen februar 2021, basert på den enarmede fase I/II studien LIBRETTO-001. Eli Lilly har forpliktet seg til å sende inn ytterligere data fra både LIBRETTO-001 og den pågående LIBRETTO-531 som er en pågående fase III studie som sammenlikner selperkatinib med enten kabozantinib eller vandetanib i førstelinje hos pasienter med RET-mutert MTC. Resultater ventes i 2025.

I LIBRETTO-001 var responsraten for den aktuelle pasientpopulasjonen 69%. Ved en median oppfølgingstid på 10,05 måneder kunne responsvarighet og progresjonsfri overlevelse ikke estimeres, men ved datakutt desember 2019 var median behandlingslengde 12 mnd. Legemiddelverket har vurdert de foreliggende data og angir at det er en klinisk relevant responsrate og responsvarighet, der oppdaterte data bekrefter langvarige responser hos en andel av pasientene.

Pristilbud

Eli Lilly har 25.07.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
451289	Retsevmo kapsler 40 mg, 56 stk	38 235,30 NOK	[redacted]
464989	Retsevmo kapsler 80 mg, 112 stk	152 832,30 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag 1 992 000 NOK til maks-AUP og [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden for Retsevmo er [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 160 mg x 2 i henhold til SPC. Pasienter <50 kg skal bruke dosering 120 mg x 2, noe som tilsvarer en månedskostnad på [redacted] og en årskostnad på om lag [redacted]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet. Avansert RET-mutert MTC er en alvorlig sykdom, men det er ikke gjort kvantitative beregninger av alvorlighetsgraden. I tabellen fremgår en sammenligning av årskostnader for selperkatinib og de to relevante komparatorene.

Legemiddel	Dosering	Årskostnad (LIS-AUP inkl mva.)
Retsevmo (selperkatinib)	120 mg x 2 (<50 kg)	[redacted]
	160 mg x 2 (≥50 kg)	
Caprelsa (vandetanib)	200 mg x 1 (barn/unge)	
	300 mg x 1 (voksne)	
Cometriq (kabozantinib)	140 mg x 1 (voksne)	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser, men de forventes å være små basert på det lave forventede pasientantallet. [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom selperkatinib blir besluttet innført i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemidlet tas i bruk fra 01.10.2022, da prisen kan gjelde fra denne dato. [redacted]

[redacted]

Informasjon om refusjon av Selperkatinib (Retsevmo) i andre land

Sverige (TLV): Retsevmo har ikke subvention.[1] Legemidlet var i bruk før MT ble innvilget, og eksisterende pasienter hadde videre rett til refusjon av Retsevmo i perioden refusjonssøknaden ble behandlet. Subventionen opphørte etter at leverandøren trakk sin refusjonssøknad. Beslutning publisert 22.09.2021.

Danmark: Medicinrådet anbefaler selpercatinib til patienter med RET-muteret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen.[2] Medicinrådet finder det sandsynliggjort, at selpercatinib er en mere effektiv og sikker behandling end cabozantinib. Medicinrådet vil senest om 3 år tage stilling til, om anbefalingerne stadig skal gælde. Beslutning publisert 23.03.2022.

Skottland (SMC): Selpercatinib (Retsevmo®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.[3] Beslutning publisert 13.09.2021.

England (NICE)**:** Selpercatinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund, [4] as an option for treating advanced RET-mutant medullary thyroid cancer in people 12 years and older who need systemic therapy after cabozantinib or vandetanib. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement are followed. Beslutning publisert 03.11.2022.

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke kunnet estimere relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av selperkatinib til RET-fusjonspositiv MTC i andre eller senere linje. Med tilbudt pris er årskostnaden for Retsevmo [redacted] Dersom medikamentet innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 29.08.2022, kan medikamentet tas i bruk til avtalt pris fra 01.10.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	24.05.2022	Endelig rapport: 05.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.05.2022	

Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	25.07.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	04.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	73 dager hvorav 62 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.	

---

[1] Den tillfälliga subventionen för Retsevmo upphör - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV

[2] Selpercatinib (Retsevmo) (revurdering) (medicinraadet.dk)

[3] selpercatinib (Retsevmo) (scottishmedicines.org.uk)

[4] 1 Recommendations | Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations | Guidance | NICE

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 097 – 2022 ID2020_076 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi - Revurdering

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_076 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi - Revurdering*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Selperkatinib (Retsevmo) innføres ikke til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

2. Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_076 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi - Revurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 22.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_076 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at selperkatinib (Retsevmo) ikke innføres til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har tidligere gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket fikk følgende oppdrag i bestilling *ID2020_076: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.* Legemiddelverkets vurdering tok utgangspunkt i godkjent preparatomtale og dokumentasjon innsendt

av Eli Lilly. Ettersom Legemiddelverket ikke godtok Eli Lilly sitt estimat på relativ effekt, har det ikke vært mulig å beregne kostnadseffektiviteten av selperkatinib sammenlignet med dagens behandling.

Det vises til sak 036-2022 i Beslutningsforum 21.03.2022 hvor det ble tatt følgende beslutning:

1. *Selperkatinib (Retsevmo) innføres ikke til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.*
2. *Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling.*
3. *Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.*

Eli Lilly har etter forhandlinger med Sykehusinnkjøp tilbudt en forbedret pris, og Sykehusinnkjøp har utarbeidet et nytt prisnotat. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon.

Det legges her frem en ny vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra tidligere metodevurdering og sak 036_2022

Om sykdommen

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner, og er en alvorlig kreftform med dårlig prognose. Sykdommen rammer først og fremst personer som er eller har vært røykere (80 %), men også personer som aldri har røkt kan få sykdommen. Lungekreft er samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. Femårig relativ overlevelse i 2020 var for kvinner 31 prosent og 24 prosent for menn. Pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft har dårlig prognose, men det har vært en forbedring de siste årene på grunn av at mer effektive behandlinger er blitt tilgjengelige. Prognosen for lungekreftpasienter avhenger av histologisk diagnose inkludert biomarkører, klinisk stadium og pasientens alder og generelle helsetilstand.

Det skilles mellom småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC er en fellesbetegnelse på plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og storcellede karsinomer, og står for 80-85 % av lungekrefttilfellene. NSCLC klassifiseres videre basert på molekylærpatologisk undersøkelse for kreftfremmende genforandringer (drivermutasjoner) som for eksempel epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), anaplastisk lymfom kinase (ALK) og c-ros onkogen 1 (ROS-1).

RET («rearranged during transfection») reseptortyrosinkinase-genet koder for RET-proteinet, som under normale omstendigheter bidrar til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering kan medføre utvikling av kreft gjennom økt celleoverlevelse, proliferasjon, migrering og angiogenese. RET-mutasjoner er normalt ikke overlappende med andre kjente drivermutasjoner.

RET-fusjonspositiv NSCLC forekommer primært hos pasienter med adenokarsinom og er assosiert med identifiserbare kliniske og patologiske karakteristika. Disse inkluderer yngre alder ved diagnose, aldri-røykende, tidlig lymfekjertelmetastasering, lav tumordifferensiering og en solid-predominant subtype.

Alvorlighet og prognosetap

Avansert RET-fusjonspositiv NSCLC er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden Legemiddelverket i denne metodevurderingen ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen, er det ikke benyttet en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2020 ble det registrert 3 331 nye tilfeller av lungekreft. Antall nye lungekrefttilfeller per år forventes å øke til like over 4 000 i 2030. I 2019 var det 2 246 pasienter som ble ny-diagnostisert med NSCLC. Forekomsten av RET-fusjonspositiv NSCLC er rapportert å ligge mellom 1-2 %, noe som utgjør 22-45

pasienter. Elli Lilly har estimert at om lag 15 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med selperkatinib i Norge. Dette estimatet støttes av kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert.

Behandling med selperkatinib (Retsevmo)

Indikasjon

Selperkatinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi. Det er denne indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen.

Selperkatinib er også godkjent til behandling av avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft og avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft.

Virkningsmekanisme

Selperkatinib er en hemmer av RET («rearranged during transfection») reseptortyrosinkinase. Selperkatinib utøver anti-tumor aktivitet gjennom hemming av villtype RET og multiple muterte RET isoformer, i tillegg til vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptor 1 og 3.

Dosering

Den anbefalte dosen av selperkatinib basert på kroppsvekt er:
- Mindre enn 50 kg: 120 mg to ganger daglig.
- 50 kg eller mer: 160 mg to ganger daglig.

Behandling skal fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De vanligste alvorlige bivirkningene observert med selperkatinib er hypertensjon, økt aspartataminotransferase (ASAT) og økt alaninaminotransferase (ALAT). Permanent seponering av selperkatinib på grunn av akutte bivirkninger under behandling, uavhengig av årsak, oppsto i studiene hos 6 % av pasientene.

For utfyllende informasjon om selperkatinib, henvises det til preparatomtalen for Retsevmo.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, oppdatert i 2021. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste pasientene med ikke-kurerbar NSCLC. Medikamentell behandling kan inkludere cellegift, immunterapi eller målrettede terapier. Alle pasienter med NSCLC skal være testet for PD-L1-uttrykk, og alle utenom plateepitelkarsinomgruppen skal være testet for EGFR-, ALK- og ROS1-mutasjoner. I henhold til det nasjonale handlingsprogrammet skal pasienter med NSCLC uten de nevnte mutasjonene vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi, mens pasienter hvor ≥50 % av tumorcellene uttrykker PD-L1 kan vurderes for immunterapi som monoterapi i første linje. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet, utgjør førstnevnte om lag 2/3 av pasientene, mens sistnevnte utgjør de resterende 1/3 av pasientene.
Ved sykdomsprogresjon vil mange pasienter også ha nytte av andrelinjebehandling. Valg av andrelinjebehandling vil avhenge av mutasjonsstatus og tidligere gitt behandling.

RET-fusjonspositiv NSCLC behandles i dag i henhold til kliniske retningslinjer for NSCLC uten kjente drivermutasjoner. Deteksjon av RET-fusjonspositive mutasjoner er ikke rutine i dagens kliniske praksis, men RET deteksjon er inkludert i brede nestegenerasjonssekvensering (NGS)-paneler som allerede er tilgjengelig på noen norske sykehus. Behandling med selperkatinib eller andre RET-hemmere er ikke beskrevet i det nasjonale handlingsprogrammet.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert, oppgir at majoriteten av RET-fusjonspositive pasienter har adenokarsinom, og svært få vil ha plateepitelkarsinom. Pasienter som har fått kombinasjonsbehandling immunterapi + kjemoterapi i førstelinje kan vurderes for docetaksel i andrelinje. Pasienter som har fått monoterapi immunterapi i førstelinje kan vurderes for platinumdublett i andrelinje, og eventuell docetaksel i tredjelinje. For noen pasienter vil ytterligere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt.

Effektdokumentasjon

Effekten av Retsevmo i andre- og senere linjer ble vurdert i en pågående fase I/II, multisenter, åpen, enkeltarmet klinisk 5-kohortstudie (LIBRETTO-001) der pasientene fikk behandling med Retsevmo 160 mg oralt to ganger daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Gjeldende metodevurdering er avgrenset til RET-fusjonspositiv NSCLC etter førstelinjebehandling.

RET-fusjonspositiv sykdom utgjør en liten subpopulasjon (1-2 %) av den totale NSCLC populasjonen. Den prognostiske betydelsen av RET-fusjoner er per i dag ukjent. Studien rapporterte en ORR (klinisk relevant objektiv responsrate) på 63,8 % med median varighet av respons på 17,5 måneder ved den primære effektanalysen og [redacted]

Responsraten observert med selperkatinib var høyere enn responsraten rapportert for seneste tidligere systemiske behandlinger (ca. 14 % vs. 63,8%). Tolkningen av disse resultatene vanskeligjøres imidlertid av manglende data (ca. 20 % manglet responsdata for siste tidligere linje), diskrepans mellom tidligere behandlinger gitt i studien sammenliknet med norsk klinisk praksis og manglende intraindividuelle sammenlikninger av responsvarighet. På grunn av studiedesignet er det ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, inkludert en eventuell prognostisk betydelse av RET-fusjon.

Legemiddelverkets vurdering

Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av selperkatinib sammenliknet med annen behandling. Per nå er det heller ikke identifisert resultater fra andre studier som inkluderte en relevant RET-fusjonspositiv pasientpopulasjon for bruk i en indirekte sammenlikning. Pasientene i databasen som ble brukt til å konstruere komparatorarm for sammenlikning mellom selperkatinib og relevant komparator docetaksel, hadde i liten grad fått kjemoterapi. Derfor kan ikke effekten av docetaksel i en populasjon med RET-fusjonspositiv NSCLC fastslåes. Det er vist en klinisk relevant objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet, men det er usikkerhet knyttet til i hvilken grad responsratene observert med selperkatinib vil overføres til en gevinst på progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). Effekten av docetaksel (komparator) i en populasjon med RET-fusjonspositiv NSCLC kan ikke fastslås, og størrelse på relativ effekt sammenliknet med komparator kan ikke etableres. Oppdaterte data bekrefter [redacted]. Den pågående randomiserte fase III studien LIBRETTO-431 sammenlikner selperkatinib med platinabasert behandling og med pemetreksed med eller uten pembrolizumab som førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC. Resultater fra denne studien ventes i desember 2023, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i førstelinje for avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC.

<u>Komparator</u>

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er docetaksel (andrelinjebehandling).

Helseøkonomi
Nytt pristilbud
Eli Lilly har 25.07.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva. (aktuelt tilbud)	LIS-AUP inkl.mva. (forrige tilbud, 21.03.22)
451289	Retsevmo kapsler 40 mg, 56 stk	38 235,30	[redacted]	[redacted]
464989	Retsevmo kapsler 80 mg, 112 stk	152 832,30	[redacted]	[redacted]

For kroppsvekt ≥ 50 kg tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 1 992 278 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 160 mg x 2 i henhold til SPC. Ved forrige vurdering (21.03.2022) var årskostnadene [redacted]. Månedskostnaden for Retsevmo er beregnet til om lag [redacted] LIS-AUP.
For kroppsvekt < 50 kg er tilsvarende års- og månedskostnader henholdsvis [redacted] og [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet
Ettersom Legemiddelverket ikke godtok Eli Lilly sitt estimat på relativ effekt, har det ikke vært mulig å beregne kostnadseffektiviteten av selperkatinib sammenlignet med dagens behandling.

Legemiddelkostnadene til docetaksel, som er ansett som relevant komparator, er om lag [redacted] per år med LIS-AUP. For docetaksel vil det tilkomme kostnader til infusjon hver tredje uke, estimert til om lag [redacted] inkludert administrasjonskostnad på 3 111 NOK/infusjon som benyttes ved beregning i Sykehusinnkjøp sine anskaffelser.

Budsjettkonsekvenser
Legemiddelverket beregnet budsjettkonsekvensene for behandling av 15 pasienter årlig med selperkatinib til [redacted] med avtalepris som lå til grunn ved forrige vurdering. Det er ikke gjort nye beregninger av budsjettkonsekvenser med pristilbudet av 25.07.2022.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom selperkatinib blir besluttet innført til aktuell indikasjon i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemidlet tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne dato. Pralsetinib (Gavreto) er for tiden under metodevurdering (ID2020_108) for en tilsvarende indikasjon, men kun delvis i samme behandlingslinjer som selperkatinib. Det fremgår av konkurransedokumentene for anskaffelsen LIS 2207 onkologi (planlagt avtalestart 01.12.2022) at pralsetinib og selperkatinib vil bli sammenlignet med hverandre *etter* førstelinjebehandling for tumorer i lunge som har RET-gen alterasjoner.

Informasjon om refusjon i andre land
Sverige (TLV): Retsevmo har ikke subvention[1]. Legemidlet var i bruk før MT ble innvilget, og eksisterende pasienter hadde videre rett til refusjon av Retsevmo i perioden refusjonssøknaden ble behandlet. Subventionen opphørte etter at leverandøren trakk sin refusjonssøknad (beslutning publisert 22.09.2021).

[1] https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2021-09-22-den-tillfalliga-subventionen-for-retsevmo-upphor.html

Danmark: Medicinrådet anbefaler [også] selpercatinib til RET-fusion-positiv lungekræft[2], hvis patienten har oplevet sygdomsforværring efter tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer, trods det usikre datagrundlag, at det er sandsynligt, at patienterne lever længere ved behandling med selpercatinib end ved behandling med docetaxel, der er nuværende standardbehandling til denne patientgruppe. Anbefalingen omfatter patienter, som er i god almen tilstand (performancestatus 0-1), fordi effekten af selpercatinib kun er undersøgt hos disse patienter. Medicinrådet vil senest om 3 år tage stilling til, om anbefalingerne stadig skal gælde.

Skotland (SMC): Metodevurdering for aktuell indikasjon er utført, og Retsevmo er ikke anbefalt for bruk i NHSScotland[3].

England (NICE/NHS): Selpercatinib er anbefalt i Cancer Drug Funds dersom betingelsene i en egen «managed access agreement»[4] er oppfylt. Hensikten med avtalen er å samle ytterligere dokumentasjon, hvorpå ny søknad (om Cancer Drug Funds Review) skal foreligge i april 2024.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, tidligere metodevurdering utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Saken er en revurdering av selperkatinib (Retsevmo) til behandling av ikke-småcellet lungekreft. I møte i Beslutningsforum 21.03.2022 ble det besluttet ikke å innføre metoden grunnet en betydelig høyere legemiddelkostnad enn annen tilgjengelig behandling, og at leverandør ikke har dokumentert bedre effekt enn dagens behandling.

RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er en undergruppe lungekreft, med forekomst mellom 1-2 % av de omtrent 2200 tilfellene av NSCLC årlig. Tilstanden er alvorlig og subklassifiseres blant annet basert på hvilke drivermutasjoner man finner på gennivå. RET-reseptortyrosinkinase bidrar under normale omstendigheter til cellevekst, celledeling og differensiering. Ved unormal aktivering virker de som onkogene drivere. Selperkatinib (Retsevmo) er en hemmer av RET-reseptortyrosinkinase.

Tidligere metodevurdering oppsummerer at det er vist en klinisk relevant objektiv responsrate og responsvarighet av selperkatinib (Retsevmo). Det er imidlertid usikkerhet knyttet til i hvilken grad responsratene vil oversettes til en gevinst på progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Effekten av docetaksel (komparator) i en populasjon med RET-fusjonspositiv NSCLC kan ikke fastslås, og størrelse på relativ effekt sammenliknet med komparator kan ikke etableres. Det har ikke vært mulig å gjøre en kostnad-per-QALY -vurdering.

Med ny, tilbudt pris er årskostnaden for Retsevmo [redacted] LIS-AUP per pasient. Legemiddelkostnadene for docetaksel som er dagens behandling er om lag [redacted] med LIS-AUP. Kostnader til infusjon tilkommer for docetaksel.

Fagdirektørene anbefaler at Selperkatinib (Retsevmo) ikke innføres til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

---

[2] https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/selpercatinib-retsevmo-kraeft-i-lunge-eller-skjoldbruskkirtel-revurdering

[3] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/

[4] https://www.nice.org.uk/guidance/ta760/resources/managed-access-agreement-pdf-10944565741

Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport: ID2020_076_Selperkatinib_Retsevmo_avansert RET-fusjons+NSCLC_hurtig metodevurdering_offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_076: Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi - Revurdering

LOGG	**Dato/Saksbehandlingstid**
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.09.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26.10.2020
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	21.03.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.03.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	25.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	03.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	138 dager hvorav 127 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	04.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	n.a.
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	29.08.2022

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 3. august 2022

ID2020_076: Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi

Bakgrunn

Det vises til hurtig metodevurdering av legemiddelet Retsevmo (selperkatinib) datert 11.02.2022. Det vises også til prisnotat datert 17.02.2022.

Beslutningsforum besluttet følgende på møte 21.03.2022:

1. Selperkatinib (Retsevmo) innføres ikke til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.
2. Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Eli Lilly har tilbudt en forbedret pris som kan ligge til grunn for ny vurdering.

Pristilbud

Eli Lilly har 25.07.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
451289	Retsevmo kapsler 40 mg, 56 stk	38 235,30	[redacted]
464989	Retsevmo kapsler 80 mg, 112 stk	152 832,30	

For kroppsvekt ≥ 50 kg tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 1 992 278 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 160 mg x 2 i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Retsevmo er om lag [redacted] LIS-AUP. For kroppsvekt < 50 kg er tilsvarende års- og månedskostnader hhv. [redacted] LIS-AUP.

Ved forrige vurdering (21.03.2022) var årskostnadene [redacted] LIS-AUP med dosering 160 mg x 2.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke kunnet godta estimatet for relativ effekt, og har derfor ikke beregnet kostnadseffektivitet eller alvorlighetsgrad av selperkatinib ved aktuell indikasjon. Legemiddelutgiftene til docetaksel, som er ansett som relevant komparator, er om lag [redacted] med LIS-AUP. For docetaksel vil det tilkomme kostnader til infusjon hver tredje uke, estimert til om lag [redacted]/år inkludert administrasjonskostnad på 3 111 NOK/infusjon som benyttes ved beregning i Sykehusinnkjøp sine anskaffelser.

Budsjettkonsekvenser

Det vises til prisnotat datert 17.2.2022. Legemiddelverket har tidligere beregnet budsjettkonsekvensene for behandling av 15 pasienter årlig med selperkatinib til [redacted] med avtalepris som lå til grunn ved forrige vurdering. Det er ikke gjort nye beregninger av budsjettkonsekvenser i forbindelse med pristilbudet av 25.07.2022.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom selperkatinib blir besluttet innført til aktuell indikasjon i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemidlet tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne dato. Pralsetinib (Gavreto) er for tiden under metodevurdering (ID2020_108) for en tilsvarende indikasjon, men kun delvis i samme behandlingslinjer som selperkatinib. Det fremgår av konkurransedokumentene for anskaffelsen LIS 2207 onkologi (planlagt avtalestart 01.12.2022) at pralsetinib og selperkatinib vil bli sammenlignet med hverandre *etter* førstelinjebehandling for tumorer i lunge som har RET gen alterasjoner.

Informasjon om refusjon av selperkatinib (Retsevmo)

Sverige (TLV): Retsevmo har ikke subvention[1]. Legemidlet var i bruk før MT ble innvilget, og eksisterende pasienter hadde videre rett til refusjon av Retsevmo i perioden refusjonssøknaden ble behandlet. Subventionen opphørte etter at leverandøren trakk sin refusjonssøknad (beslutning publisert 22.09.2021).

Danmark: Medicinrådet anbefaler [også] selpercatinib til RET-fusion-positiv lungekræft[2], hvis patienten har oplevet sygdomsforværring efter tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer, trods det usikre datagrundlag, at det er sandsynligt, at patienterne lever længere ved behandling med selpercatinib end ved behandling med docetaxel, der er nuværende standardbehandling til denne patientgruppe.

Anbefalingen omfatter patienter, som er i god almen tilstand (performancestatus 0-1), fordi effekten af selpercatinib kun er undersøgt hos disse patienter.

---

[1] https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2021-09-22-den-tillfalliga-subventionen-for-retsevmo-upphor.html

[2] https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/selpercatinib-retsevmo-kraeft-i-lunge-eller-skjoldbruskkirtel-revurdering

Medicinrådet vil senest om 3 år tage stilling til, om anbefalingerne stadig skal gælde.

Skotland (SMC): Metodevurdering for aktuell indikasjon er utført, og Retsevmo er ikke anbefalt for bruk i NHSScotland[3].

England (NICE/NHS): Selpercatinib er anbefalt i Cancer Drug Funds dersom betingelsene i en egen «managed access agreement»[4] er oppfylt. Hensikten med avtalen er å samle ytterligere dokumentasjon, hvorpå ny søknad (om Cancer Drug Funds Review) skal foreligge i april 2024.

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke estimert relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av selperkatinib i annenlinje RET-fusjonspositiv NSCLC. Med tilbudt pris er årskostnaden for Retsevmo [redacted] LIS-AUP per pasient.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n.a.	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.03.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	25.07.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	03.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	138 dager hvorav 127 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.	

[3] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/
[4] https://www.nice.org.uk/guidance/ta760/resources/managed-access-agreement-pdf-10944565741

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 098 – 2022 ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Pembrolizumab (Keytruda) innføres i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 18.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) innføres i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av pembrolizumab (Keytruda) i henhold til bestilling *ID2021_030 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i*

gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS ≥ 10, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Spiserørskreft (øsofagealkreft) er relativt sjelden og utgjør rundt 1 % av alle krefttilfeller i Norge. I 2020 fikk 359 personer kreft i spiserøret og 127 personer fikk kreft i den gastroøsofageale overgangen. Sykdommen er vanligere hos menn enn hos kvinner. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 70 år. Kjente risikofaktorer er tobakk, brennevin, overvekt, høyt kolesterol, høyt inntak av fett og rødt kjøtt. Det vanligste symptomet ved kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangene er problemer med å spise og svelge. Andre symptomer kan være oppkast av ufordøyd mat, langvarige reflukssymptomer, vekttap, slimdannelse og redusert allmenntilstand.

Kreft i spiserøret og den gastroøsofageale overgangen deles inn etter histologi i adeno- og plateepitelkarsinomer. Plateepitelkarsinom (PEK) oppstår i slimhinnen som dekker innsiden av spiserøret og i Norge utgjør PEK rundt 20-25 % av tilfellene av spiserørskreft. Adenokarsinom (AK) oppstår i kjertelvevet i nedre del av spiserøret og er den vanligste formen i Norge og utgjør om lag 75-80 % av tilfellene. Adenokarsinomer deles inn etter Siewerts klassifikasjon (type I-III) der type I og II behandles som spiserørskreft og type III som magekreft. Kreftsykdommen kan deles inn i 4 stadier, avhengig av hvor dypt svulsten vokser og grad av spredning til lymfeknuter og eventuell spredning til andre organer. Pasienter med adenokarsinomer viser en yngre pasientpopulasjon enn pasienter med plateepitelkarsinomer (fra 50 års alder vs. fra 60 års alder). Spiserørskreft er en alvorlig kreftform der om lag 25% av pasientene lever 5 år etter diagnosetidspunktet.

Pasientpopulasjonen i metodevurderingen består av pasienter med de to histologiske subtypene av spiserørskreft; adenokarsinom (AK) og plateepitelkarsinom (PEK).

I senere år er det beskrevet flere biomarkører som kan ha betydning som prognostiske faktorer ved spiserørskreft:

- HER-2 er en kinase i epidermal growth factors (EGF) -familien og er et onkogen med en godt beskrevet driverrolle i flere krefttyper.

- PD-L1/PD-1 er en etablert biomarkør for egnethet for immunterapi med immunsjekkpunkts-hemmere. Uttrykk av PD-L1 er en kjent mekanisme tumorceller kan benytte for å unngå immun-systemet ved å inhibere T-celler og dermed hindre disse i å drepe kreftcellen.

  Scoringssystemet for utrykk av PD-L1 i tumor, Combined Positive Score (CPS), er definert som antall PD-L1 positive celler (tumorceller, makrofager og lymfocytter) delt på antall levedyktige tumorceller, multiplisert med 100. Resultatet av beregningen kan potensielt overstige 100, men den maksimale poengsummen er definert som CPS 100.

Alvorlighet og prognosetap

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens standardbehandling tilsier et absolutt prognosetap på om lag 15 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Ifølge kliniske eksperter vil om lag 100 pasienter i året i Norge være aktuelle for behandling med Keytruda.

Behandling med pembrolizumab (Keytruda)

Indikasjon (relevant for denne metodevurderingen)

KEYTRUDA i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD- 1 (programmert celledød-1 reseptor). Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

Dosering

200 mg hver tredje uke, eller eventuelt 400 mg hver sjette uke. Gis som intravenøs infusjon. Pasienten behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Preparatomtalen beskriver anbefalte behandlingsjusteringer ved immunrelaterte bivirkninger.

Bivirkninger

Behandling med pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De vanligste bivirkningene er fatigue, kvalme, diare, utslett, kløe og anemi.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Keytruda.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft utgitt i 2020[1]. Lokalavansert, ikke-resektabel eller metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er palliativ med mål om å stabilisere sykdommen, lindre plager og forlenge overlevelse. Handlingsprogrammet refererer til flere større studier hvor det ble inkludert både adenokarsinomer og plateepitelkarsinomer, og det er ikke sett sikre forskjeller i effekt mellom de ulike histologiske subtypene. Praksis er derfor at det ikke skilles mellom behandling av plateepitelkarsinomer og adenokarsinomer i spiserøret. Mange av studiene består av en blanding av pasienter med spiserørs-, gastroøsofageal overgangs- og magesekkreft, og anbefalingene for behandling av kreft i magesekken og spiserøret er derfor i mange tilfeller svært lik.

Dagens førstelinjebehandling består i hovedsak av ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Norske kliniske eksperter mener at de ulike kjemoterapiregimene som er aktuelle til behandling ved denne indikasjonen kan sidestilles effektmessig, og bekrefter at det er platinabasert kjemoterapi (oksaliplatin- eller cisplatinbasert kjemoterapi) i kombinasjon med 5-Fluorouracil (5-FU) som vil være førstevalg ved behandling. I norsk klinisk praksis benyttes det i all hovedsak oksaliplatin som platinabasert kjemoterapi til denne pasientgruppen etter progresjon.

Testing av PD-L1-status hos pasienter som er relevante for denne metodevurderingen er foreløpig ikke nasjonal standard og varierer fra helseforetak til helseforetak. I Oslo ble dette innført som rutine fra 01.10.21 og Bergen utfører også PD-L1 testing. Der det utføres tester ser man at om lag 50-60 % av norske pasienter er PD-L1 positive.

I Norge utføres rutinemessig testing av HER-2 hos pasienter med metastatisk sykdom. Pasienter med HER-2 positiv sykdom (adenokarsinomer) behandles med HER-2-rettede medikamenter.

---

[1] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft (helsedirektoratet.no)

Ifølge kliniske eksperter er det forventet at dersom den aktuelle metoden blir godkjent, vil pembrolizumab bli tatt i bruk i kombinasjon med oksaliplatin og 5-FU, og cisplatin-baserte kombinasjoner vil kun bli brukt i svært begrenset grad, om i det hele tatt, da regimet er under utfasing.

Komparator

Relevant komparator for denne metodevurderingen er platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med 5-FU.

Effektdokumentasjon

Effekten av pembrolizumab pluss kjemoterapi til bruk i den aktuelle pasientgruppen er dokumentert gjennom KEYNOTE-590 (KN-590-studien). Dette er en dobbeltblindet, randomisert, kontrollert fase III studie som sammenlignet pembrolizumab pluss kjemoterapi (cisplatin + 5-FU) med kjemoterapi alene. I KN-590 studien hadde 73 % av pasientene plateepitelkarsinom og 27 % hadde adeno-karsinom. Median totaloverlevelse (OS) for pasienter med høyt PD-L1 uttrykk i tumor (CPS ≥10) var 4,1 måneder lenger for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene, henholdsvis 13,6 og 9,4 måneder. Hasard ratio (HR) var 0,62 (95 % KI: 0,49-0,78, p < 0,0001). For subtypene plateepitelkarsinom og adenokarsinom er median OS henholdsvis 5,1 og 1,4 måneder lenger for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene. HR for plateepitelkarsinom-populasjonen (n=286) var 0,57 (95 % KI: 0,43-0,75, p < 0,0001) og HR for adenokarsinom -populasjonen (n=97) var 0,83 (95 % KI: 0,52-1,34, p = 0,2225).

Behandling med pembrolizumab eller kjemoterapi fortsatte inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller til maksimalt 24 måneder. Pasientene i begge studiearmer fikk bivirkninger som var forventet ved behandling med platinabasert kjemoterapi. Pembrolizumab er generelt godt tolerert og bivirkningsprofilen ble ikke vesentlig forverret ved kombinasjon av pembrolizumab med kjemoterapi.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at overførbarheten av pasientpopulasjonen fra KN-590-studien til norsk klinisk praksis som lav, da fordelingen av de histologiske subtypene plateepitelkarsinom og adeno-karsinom subtypene i den kliniske studien ikke gjenspeiler fordelingen i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har likevel vurdert hele populasjonen da dette gjenspeiler bestillingsordlyden og markedsføringstillatelsen som kun begrenser populasjonen til pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10. Utfordringen i dokumentasjonsgrunnlaget er at studieoppsettet til KN-590-studien ikke er designet for å undersøke adenokarsinom-populasjonen, som er den største populasjonen i norsk klinisk praksis. Det er grunn til å tro at effekten som er observert for studiepopulasjonen, som i hovedsak er basert på pasienter med plateepitelkarsinom, er høyere enn det som vil være forventet for den norske pasientpopulasjonen. Det foreligger også per i dag de samme nasjonale behandlings-retningslinjene for plateepitelkarsinom og adenokarsinom. I tillegg var også EMAs vurdering å gi MT for hele populasjonen, uavhengig av histologisk subtype, kun begrenset på PD-L1 uttrykk. Sikkerheten er godt dokumentert.

Helseøkonomi

Pristilbud

MSD har 26.04.2022 bekreftet at følgende pris, [redacted] skal ligge til grunn for behandlingen av aktuell indikasjon:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
585359	Keytruda inf kons 25 mg/ml, 4 ml hetteglass	38 764,80 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] og en månedskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 200 mg hver 3. uke i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Tabellen nedenfor viser merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår ved bruk av maksimal AUP og tilbudt LIS-pris.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 032 971 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 26.04.2022 uten mva	[redacted]

Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på 15 QALY for den aktuelle pasientgruppen. [redacted]

Behandlingsvarigheten i den helseøkonomiske analysen er i samsvar med KN-590-studien, der pasientene har fått behandling opp til 35 sykler eller inntil progresjon eller uakseptable bivirkninger. Norske kliniske eksperter har gitt innspill om at de ikke kommer til å behandle pasientene lengre enn det som er dokumentert i den kliniske studien, det vil si maksimalt to år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer det som en mangel i den helseøkonomiske analysen at det ikke er mulig å justere fordelingen mellom subtypene (AK og PEK) i modellen. Dersom den helseøkonomiske analysen kun inkluderte pasienter med subtypen AK (som er om lag 75% av norske pasienter), ville IKER blitt vesentlig høyere. Gitt dokumentasjonen som MSD leverte, kan ikke Legemiddelverket tallfeste hvor mye IKER for AK-populasjonen er underestimert.

Budsjettkonsekvenser

Tabellen under viser de estimerte budsjettkonsekvensene ved bruk av maksimal AUP og rabattert LIS-AUP. Budsjettkonsekvensvurderingene er forenklet og usikre.

Pris	Budsjettkonsekvenser (kun legemiddelkostnader)
Maks AUP inkl. mva.	87 millioner NOK
Avtalepris mottatt 26.04.2022 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Pembrolizumab (Keytruda) deltar i anbud sammen med andre PD1/PD-L1 hemmere og disse er vurdert som faglig likeverdige til en rekke indikasjoner. Pembrolizumab er første PD1/PD-L1 hemmer som eventuelt innføres til aktuell indikasjon. Nivolumab (Opdivo) ble besluttet *ikke innført* av Beslutningsforum i april 2021, til plateepitelkarsinom i øsofagus i andrelinje (ID2020_026) og er under vurdering for bruk til adjuvant behandling ved kreft i øsofagus eller gastroøsofagale overgang (ID2021_040). Dersom pembrolizumab (Keytruda) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

Danmark: 26.01.2022: Medicinrådet anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med kræfttyperne lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang, Siewert type I, hos voksne med biomarkøren PD-L1 CPS ≥ 10. …… Medicinrådet anbefaler, at patienterne maksimalt får denne behandling i to år.

Sverige: 30.08.2021: NT-rådets rekommendation till regionerna är att Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och fluoropyrimidin bör användas i första linjen vid behandling av patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad esofaguscancer eller HER-2-negativt adenocarcinom i gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS).

England: 20.10.2021: Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER2-negative gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) of 10 or more. Pembrolizumab is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.

Skottland: 08.04.2022: Pembrolizumab (Keytruda®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Indication under review: In combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS≥10. SMC Restriction: treatment with pembrolizumab is subject to a two-year clinical stopping rule.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Kreft i øsofagus eller gastroøsofagale overgang er en alvorlig kreftform som rammer knapt 400 pasienter pr år i Norge. Den aktuelle pasientpopulasjonen for denne vurderingen er pasienter med lokalavansert eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofagale overgang, med høyt uttrykk av PD-L1. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har konsultert anslår at omtrent 100 pasienter pr år vil være aktuelle for behandlingen. Denne pasientgruppen behandles i dag med ulike kjemoterapikombinasjoner, i førstelinje som regel platinumbasert kjemoterapi i kombinasjon med 5-FU. Lokalavansert ikke-resektabel eller metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er palliativ med mål om å stabilisere sykdommen, lindre plager og forlenge overlevelse.

Dokumentasjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, og som Legemiddelverkets metodevurdering baserer seg på, kommer fra KEYNOTE-590. Dette er en randomisert, kontrollert, dobbeltblindet studie hvor pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi ble sammenliknet med kjemoterapi. Både totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre hos gruppen som fikk pembrolizumab og kjemoterapi, sammenliknet med kjemoterapi alene. Effekten var størst i gruppen med plateepitelkarsinom. Adenokarsinom er den dominerende histologiske subtypen i norsk klinisk praksis, med minst 75% av tilfellene. Det er grunn til å tro at effekten som er observert for studiepopulasjonen, er høyere enn det som vil være forventet for den norske pasient-populasjonen.

Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på 15 QALY for den aktuelle pasientgruppen. [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) innføres i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport ID2021_030_pembrolizumab_Keytruda_kombo.behandling-kreft i spiserøret-GE-overgangen_metodevurdering_offentlig versjon_oppdatert 01.06.2022.pdf (nyemetoder.no)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/konst. fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 04.07.2022

Sak til beslutning: **ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS ≥ 10.**

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS ≥ 10.**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.07.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	07.01.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	15.02.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	24.06.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	15.02.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	27.10.2021 17.11.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	03.11.2021 07.12.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.07.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	24.05.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	315 dager hvorav 27 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 288 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	26.04.2022 Endelig rapport: 25.05.2002
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.04.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	26.04.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	15.06.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	51 dager hvorav 1 dag i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 30 dager i påventa av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 21 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	15.06.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	04.07.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Henrik Sandbu

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 15. juni 2022

ID2021_030: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering datert 24.05.2022 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling ID2021_030 og godkjent preparatomtale.

Kreft i øsofagus eller gastroøsofagale overgang er en alvorlig kreftform som rammer knapt 400 pasienter pr år i Norge. Den aktuelle pasientpopulasjonen for denne vurderingen er pasienter med lokalavansert eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofagale overgang, med høyt uttrykk av PD-L1. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har konsultert anslår at ca 100 pasienter pr år vil være aktuelle for behandlingen. Denne pasientgruppen behandles i dag med ulike kjemoterapikombinasjoner, i førstelinje som regel platinumbasert kjemoterapi i kombinasjon med 5-FU.

Dokumentasjonen som ligger til grunn for MT og som Legemiddelverkets metodevurdering baserer seg på kommer fra KEYNOTE-590 som er en randomisert, kontrollert, dobbeltblindet studie hvor pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi ble sammenliknet med kjemoterapi. Både OS og PFS var signifikant lengre hos gruppen som fikk pembrolizumab og kjemoterapi, sammenliknet med kjemoterapi alene. Effekten var størst i gruppen med plateepitelkarsinom. Adenokarsinom er imidlertid den dominerende histologiske subtypen i norsk klinisk praksis, med minst 75% av tilfellene.

Pristilbud

MSD har 26.04.2022 bekreftet at følgende pris, [redacted] skal ligge til grunn for behandlingen av aktuell indikasjon:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
585359	Keytruda inf kons 25 mg/ml, 4 ml hetteglass	38 764,80 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] og en månedskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 200 mg hver 3. uke i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på 15 QALY.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 032 971 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 26.04.2022 uten mva	[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Pris	Budsjettkonsekvenser (kun legemiddelkostnader)
Maks AUP inkl. mva.	87 millioner NOK
Avtalepris mottatt 26.04.2022 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Pembrolizumab (Keytruda) deltar i anbud sammen med andre PD1/PD-L1 hemmere og disse er vurdert som faglig likeverdige til en rekke indikasjoner. Pembrolizumab er første PD1/PD-L1 hemmer som eventuelt innføres til aktuell indikasjon. Nivolumab (Opdivo) ble besluttet *ikke innført* av Beslutningsforum april 2021, til plateepitelkarsinom i øsofagus i andrelinje (ID2020_026) og er under vurdering for bruk til adjuvant behandling ved kreft i øsofagus eller gastroøsofagale overgang (ID2021_040). Dersom pembrolizumab (Keytruda) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda) i andre land

Danmark: 26.01.2022: Medicinrådet anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med kræfttyperne lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang, Siewert type I, hos voksne med biomarkøren PD-L1 CPS ≥ 10. …… Medicinrådet anbefaler, at patienterne maksimalt får denne behandling i to år.

Sverige: 30.08.2021: NT-rådets rekommendation till regionerna är att Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och fluoropyrimidin bör användas i första linjen vid behandling av

patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad esofaguscancer eller HER-2-negativt adenocarcinom i gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker

PD-L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS).

England: 20.10.2021: Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER2-negative gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) of 10 or more. Pembrolizumab is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.

Skottland: 08.04.2022: Pembrolizumab (Keytruda®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Indication under review: In combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS≥10. SMC Restriction: treatment with pembrolizumab is subject to a two-year clinical stopping rule.

Oppsummering

Pasienter med spiserørskarsinom har i dag ikke noe tilbud om immunterapi, men behandles med kombinasjoner av kjemoterapi. Legemiddelverkets metodevurdering viser at beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår ved behandling med Keytruda [redacted] Dersom Keytruda innføres til denne indikasjonen, kan medikamentet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	26.04.2022	Endelig rapport: 25.05.2002
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.04.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	26.04.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	15.06.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	51 dager hvorav 1 dag i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 30 dager i påventa av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 21 dager.	

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 099 – 2022 ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Fostamatinib (Tavlesse) innføres til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 18.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at Fostamatinib (Tavlesse) innføres til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tavlesse i henhold til bestilling: *ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten, Grifols Nordic AB.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Immunologisk trombocytopeni (ITP) er en autoimmun sykdom hvor kroppens eget immunforsvar danner antistoffer mot trombocyttene (blodplater). Dette fører til destruksjon og nedsatt produksjon av nye blodplater i beinmargen, noe som videre fører til et for lavt antall blodplater i blodet (trombocytopeni). Blodplater er normalt involvert i å danne plateplugger som bidrar til å stoppe blødninger. Mangel på blodplater kan være asymptomatisk, men kan også føre til at spontane blødninger i små eller store blodkar i huden eller i slimhinner ikke stoppes. Dette kan gi symptomer som små hudblødninger eller store blåmerker som oppstår uten kjent skade. I alvorlige tilfeller kan pasienten også oppleve indre blødninger, som kan være livstruende. Normalverdier for blodplatetall er området 150 000–450 000/µl, men ved ITP er verdiene under 100 000/µl i fravær av andre kjente årsaker til trombocytopeni. Jo lavere antall blodplater pasienten har, jo større fare er det for alvorlige blødningshendelser. Majoriteten av alle blødningshendelser skjer når pasienten har blodplatetall <20000-30000/µl. Pasientens alder har også innvirkning på alvorlighetsgraden, og spesielt pasienter over 60 år har økt risiko for alvorlige blødninger ved lave blodplatetall. ITP kan opptre som en kortvarig og forbigående tilstand, eller den kan ha et langvarig forløp. ITP som har hatt en varighet på 3–12 måneder omtales som vedvarende/persisterende ITP (pITP) og ved varighet over 12 måneder kalles det kronisk ITP (cITP). Spontan bedring av tilstanden kan inntre, selv etter mange års varighet av sykdommen.

Alvorlighet og prognosetap

ITP kan variere betydelig i alvorlighetsgrad, fra et asymptomatisk sykdomsbilde uten behov for behandling, til behandlingskrevende sykdom med betydelig fare for potensielt dødelige indre blødninger. Denne metodevurderingen omfatter pasienter med behandlingskrevende cITP som er refraktære overfor annen behandling. Legemiddelverkets beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på om lag 14 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Forekomst av kronisk immunologisk trombocytopeni (cITP) øker med alderen. I en nordisk studie fra 2019 ble det estimert en insidens av cITP hos voksne i Norge på om lag 2 per 100 000 per år, tilsvarende omtrent 80 nye tilfeller per år. Grifols har anslått at om lag [redacted] vil være aktuelle for behandling med fostamatinib det første året etter innføring, og deretter vil det tilkomme [redacted] per år i Norge.

Norske klinikere estimerer at om lag 10-20 pasienter med kronisk ITP kan være aktuelle for behandling med fostamatinib hvert år, og at det er opptil 25-30 eksisterende pasienter som kunne være aktuelle for å forsøke fostamatinib innledningsvis ved en eventuell innføring. Dette omfatter pasienter som er refraktære overfor annen behandling. I norsk klinisk praksis vil pasientens kroniske ITP ansees som refraktær etter behandling med kortikosteroider, trombopoietin-reseptoragoniserter (TPO-RA), rituksimab og evtentuelt etter splenektomi (fjerning av milten).

Legemiddelverket har valgt å benytte et anslag på 15 nye pasienter årlig. Legemiddelverket har lagt til grunn en oppstarts populasjon på 35 pasienter, som er mellom anslaget fra norske klinikerne og Grifols antagelse.

Behandling med Fostamatinib (Tavlesse)

Indikasjon

Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.

Virkningsmekanisme
Fostamatinib virker ved å binde seg til og hemme enzymet milttyrosinkinase. Dette enzymet er involvert i å stimulere deler av immunsystemet. Ved å hemme milttyrosinkinase, bidrar fostamatinib til å redusere immunsystemets destruksjon av blodplater, som igjen fører til økte blodplatenivåer og redusert fare for blødninger.

Dosering
Anbefalt startdose med fostamatinib er 100 mg to ganger daglig, peroralt. Etter oppstart kan dosen økes til maksimalt 150 mg to ganger daglig etter 4 uker, basert på platetall og tolerabilitet. Den laveste dosen fostamatinib som gir og opprettholder et platetall på minst 50 000/µl skal brukes. Fostamatinib skal seponeres etter 12 ukers behandling dersom platetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å unngå blødning av klinisk betydning.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene ved behandling med fostamatinib er svimmelhet, høyt blodtrykk, diaré og endringer i leververdier. Alvorlige bivirkninger inkluderer febril nøytropeni, alvorlig diaré, lungebetennelse og hypertensiv krise.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Tavlesse.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det foreligger ikke relevante norske retningslinjer for behandling av Immunologisk trombocytopeni (ITP) publisert av Helsedirektoratet, og norske klinikere forholder seg til de internasjonale konsensus-retningslinjene for behandling av ITP.

Ved behov for medikamentell behandling av ITP er kortikosteroider standard førstelinjebehandling, vanligvis prednisolon eller deksametason. Det er anslått at omtrent 70–80 % av pasientene responderer på denne behandlingen, og opplever relativt rask stigning i blodplatetall. Behandlingen kan ikke kurere sykdommen, men kan holde platetallet høyt inntil en mulig spontan remisjon inntrer. Behandling med intravenøse immunglobuliner (IVIg) er også aktuelt som førstelinjebehandling og gir rask og betydelig økning av platetall. Denne behandlingen er mest aktuell for pasienter med svært lave platetall og ved livstruende blødninger.

Andrelinjebehandling for pasienter som opplever tilbakefall av lave platetall ved avsluttet behandling med kortikosteroider, samt de med kontraindikasjoner mot steroider, inkluderer trombopoietin-reseptoragonister (TPO-RA) (romiplostim, avatrombopag eller eltrombopag) og rituksimab. Avatrombopag ble besluttet innført som behandling ved cITP i mai 2021 (ID2020_043). Romiplostim og eltrombopag har vært etablert behandling i norsk klinisk praksis i en lengre periode før dette. De internasjonale retningslinjene angir at pasienter som ikke responderer på behandling med én TPO-RA kan oppnå respons ved skifte til en annen TPO-RA. Rituksimab har ikke ITP som godkjent indikasjon. Rituksimab vil oftest forsøkes etter TPO-RA og dermed anses som tredjelinjebehandling. Splenektomi (kirurgisk fjerning av milten) var tidligere etablert andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis. Ifølge norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, gjøres det i betydelig mindre grad i dag, men velges hos noen, særlig yngre pasienter, men først etter at andre alternativer er forsøkt. For pasienter som svikter på de ovennevnte behandlingene er det ingen entydig anbefalte behandlingsregimer, men det kan være aktuelt å forsøke ulike kombinasjoner av kjemoterapi og immunsuppressiva. Ved alvorlige eller livstruende blødninger er det vanligvis behov for sykehus-innleggelse, hvor pasienten vil motta en kombinasjon av høydose intravenøse kortikosteroider (metylprednisolon) og intravenøse immunglobuliner (IVIg). Transfusjon av trombocytter kan også være aktuelt for å sikre rask stigning av platetall. I mindre alvorlige situasjoner gis peroral deksametason eller prednisolon. Pasienter som ikke responderer på, eller tolererer tilgjengelig behandlings-alternativer vil kun motta slik akutt behandling, uten kontinuerlig grunnbehandling, også kalt «watch and rescue»-strategi.

Komparator
Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er «watch and rescue» (IVIg, kortikosteroider og blodplatetransfusjon ved behov).

Effektdokumentasjon
De to identiske fase III-studiene FIT1 og FIT2 lå til grunn for markedsføringstillatelsen for den aktuelleminst indikasjonen. Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger i hovedsak på disse studiene, supplert med data fra den åpne forlengelsesstudien FIT3. Til sammen i de to studiene (FIT1 og FIT2) ble 101 pasienter randomisert til å få fostamatinib og 49 til å få placebo i en behandlingsperiode på 24 uker. Pasienter i begge studiearmer med behov for rask økning av platetall kunne motta «rescue»-behandling, dvs. økt dosering av pågående ITP-behandling, immunglobuliner (IVIg), steroider og evt. transfusjoner av blodplater. Det var også tillatt med visse samtidige legemidler i studien; lavdose kortikosterioder, azatioprin og danazol.

Det primære endepunktet i studiene var andel pasienter som oppnådde stabil blodplaterespons (som surrogatendepunkt for blødningsrisiko) etter 24 uker, definert som platetall ≥50 000/µl ved minst 4 av 6 målinger i perioden mellom uke 14 og 24. Stabil respons ble oppnådd hos 18 % av pasientene som fikk fostamatinib og 2% av pasientene som fikk placebo (p =0,0003), ved samlet analyse av resultater fra de to studiene. «Overall response» ble definert retrospektivt som minst én måling med platetall ≥ 50 000/µl i løpet av de første 12 behandlingsukene. Dette ble ansett som mer klinisk relevant mål på respons, og ble oppnådd hos 43 % av pasientene som fikk fostamatinib mot 14 % av pasientene som fikk placebo (p = 0,0006). Median tid til respons hos pasienter med stabil respons var 15 dager. Blødningshendelser ble også målt, etter ITP blødningsskår og WHO blødningsskår. Resultatene av dette tydet på færre blødningssymptomer i fostamatinib-gruppen, men forskjellene var ikke signifikante.

Den enarmede forlengelsesstudien FIT3 belyser langtidseffekt og -sikkerhet av fostamatinib i opptil 5 år. FIT3 inkluderte 123 pasienter som hadde deltatt i FIT1 og FIT2. Pasienter som hadde fått placebo i FIT1/FIT2 ble fikk fostamatinib. Totalt [redacted] av alle pasientene i FIT3 oppnådde studiens primære utfallsmål, det vil si en stabil platerespons innen 12 uker som vedvarte > 12 måneder. Studien viste at noen pasienter beholder effekten over flere år.

<u>Legemiddelverkets vurdering</u>
Legemiddelverket vurderer det som svært vanskelig å anslå en forventet varighet av effekt. Grifols har antatt at dersom pasienter fremdeles står på behandling med fostamatinib ved 24 uker, og disse har et blodplatetall ≥50 000/µl, vil alle fortsette behandlingen (i 15 år i firmaets grunnanalyse). De antar videre at ingen av disse pasientene på noe tidspunkt mister effekt av fostamatinib. Ut ifra resultatene fra forlengelsesstudien FIT3 er det imidlertid lite trolig at alle pasienter med effekt ved 24 uker har varig effekt over en livstidshorisont. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konsultert mener det ikke er usannsynlig at en stor andel av responderende pasienter vil opprettholde langvarig respons, men at det sannsynligvis er noen som vil miste respons over tid, i likhet med andre medikamenter som TPO-RA.

Helseøkonomi

Pristilbud
Grifols har 23.05.2022 etter prisforhandlinger tilbudt følgende priser for Tavlesse:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl.mva.
106565	100 mg, 60 tbl	49 875,80 NOK	[redacted]
084928	150 mg, 60 tbl	74 532,30 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] og en månedskostnad på [redacted] med tilbudt pris (AUP). Med maks-AUP vil årskostnaden være 907 000 NOK. Kostnadene er beregnet med dosering 150 mg x 2 i henhold til SPC. Det er anbefalt å bruke laveste dosering som opprettholder adekvat trombocyttnivå, men i studiene som ligger til grunn for MT var det bare en liten andel pasienter som ble stående på den laveste dosen 100 mg x 2. Ved bruk av denne doseringen vil kostnadene bli lavere, med årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt pris (AUP).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket bemerker at IKER er svært sensitiv for endringer i responsvarighet, og det mangler dokumentasjon til å fastslå effektvarighet av fostamatinib i en livstidshorisont. Dersom en andel av pasientene med effekt ved 24 uker mister effekten over tid, vil IKER bli høyere. Det er gjort ulike scenarioanalyser, der sannsynligheten for varighet av respons etter 24 uker er variert. I disse scenarioene varierer IKER mellom 2–3,6 millioner NOK (maks AUP ekskl. mva.). Siden det ikke foreligger dokumentasjon på hvor mange pasienter det gjelder er antakelsen om varig effekt beholdt i hovedanalysen. Tabellen under viser merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår beregnet med maksimal AUP og LIS-AUP.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks-AUP uten mva.	1 810 000 NOK/QALY
Tilbudspris mottatt 23.05.2022 AUP uten mva.	[redacted]

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvens i år 5.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	16 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 23.05.2022 inkl. mva	[redacted]

Det er antatt en noe større budsjettkonsekvens første år etter innføring [redacted] på grunn av eksisterende pasienter som vil være aktuelle for behandlingen. Budsjettkonsekvensene vil deretter falle noe i år 2, men så gradvis øke. Budsjettkonsekvensene er basert på at omtrent 20 % av pasientene som forsøker fostamatinib vil oppleve respons mens 80 % vil forsøke behandling, men avslutte grunnet manglende respons.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Anbudskonkurransen 2299L ITP med avtalestart 01.09.2022 rangerer forskjellige TPO-RA til behandling av ITP. Selv om indikasjonsordlyden for fostamatinib er overlappende med indikasjonen for TPO-RA, har både EMA og norske klinikere som Legemiddelverket har konsultert med vurdert at fostamatinib pr i dag ikke er aktuelt i andrelinjebehandling, men først ved tilbakefall etter behandling med steroider, TPO-RA og rituksimab. Det er altså pr i dag ingen faglig likeverdige alternativer til fostamatinib.

Informasjon om refusjon i andre land
Sverige: Har ikke subvention[1].

Danmark: Under vurdering i Medicinrådet pr 01.08.2022[2].

Skottland (SMC): Fostamatinib (Tavlesse®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. 18.01.2021[3].

England (NHS/NICE): Fostamatinib is not recommended, within its marketing authorisation, for treating refractory chronic immune thrombocytopenia in adults. 07.01.2022[4].

Vurdering fra fagdirektørene
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Immunologisk trombocytopeni (ITP) er en autoimmun sykdom hvor kroppens eget immunforsvar danner antistoffer mot blodplater. Mangel på blodplater kan være asymptomatisk, men kan også føre til at spontane blødninger i små eller store blodkar i huden eller i slimhinner ikke stopper. Dette kan gi symptomer som små hudblødninger eller store blåmerker som oppstår uten kjent skade. I alvorlige tilfeller kan pasienten også oppleve indre blødninger, som kan være livstruende.

Fostamatinib (Tavlesse) er et legemiddel til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling. I norsk klinisk praksis vil pasientens kroniske ITP ansees som refraktær etter behandling med kortikosteroider, trombopoietin-reseptoragoniserter (TPO-RA), rituksimab og eventuelt etter splenektomi (fjerning av milten).
Legemiddelverkets beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

[redacted] Legemiddelverket bemerker at IKER er svært sensitiv for endringer i responsvarighet, og det mangler dokumentasjon til å fastslå effektvarighet av fostamatinib i en livstidshorisont.

Fagdirektørene anbefaler at Fostamatinib (Tavlesse) innføres til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

---

[1] TAVLESSE - FASS Vårdpersonal
[2] Søg i Medicinrådet (medicinraadet.dk)
[3] fostamatinib (Tavlesse) (scottishmedicines.org.uk)
[4] 1 Recommendations | Fostamatinib for treating refractory chronic immune thrombocytopenia | Guidance | NICE

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

Lenke til rapport ID2019_041_Fostamatinib_Tavlesse_trombocytopeni - Hurtig metodevurdering_offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 08.08.2022

Sak til beslutning: ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.08.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.03.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	24.02.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	09.01.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28.03.2019
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	13.09.2021, 18.10.2021, 08.12.2021 og 20.01.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	01.10.2021, 03.11.2021, 17.12.2021 og 11.02.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16.04.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	05.07.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	446 dager hvorav 65 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 381 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	06.05.2022 Endelig rapport: 05.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	09.05.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	23.05.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	03.08.2002
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	90 dager hvorav 15 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 43 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 32 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	04.08.22
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	08.08.22
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.22

* i de tilfeller dette er aktuelt

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 03. august 2022

ID2019_041: Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering datert 05.07.2022 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tavlesse i henhold til bestilling ID2019_041 og godkjent preparatomtale.

Pasienter med immunologisk trombocytopeni (ITP) danner antistoffer mot egne trombocytter med påfølgende destruksjon og trombocytopeni med risiko for blødninger. Ved behov for behandling er dagens praksis førstelinjebehandling med kortikosteroider, andrelinjebehandling med trombopoietinreseptoragonister (TPO-RA) og tredjelinjebehandling med rituksimab. Klinikere Legemiddelverket har konsultert mener at 10-20 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med fostamatinib dersom de ikke responderer tilstrekkelig på disse behandlingene. Alvorlighetsgraden ved ITP varierer, Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på ca 14 QALYs for pasienter med kronisk ITP omfattet av aktuell indikasjon.

Fostamatinib fikk europeisk markedsføringstillatelse (MT) i januar 2020. Studiene som ligger til grunn for MT er FIT1 og FIT2 som begge er randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde fase III-studier og som rapporteres samlet. Det primære endepunktet var andel pasienter som oppnådde stabil trombocyttrespons på ≥ 50 000/µl etter 24 uker, og dette ble oppnådd hos 18% av pasientene som fikk fostamatinib og 2% av pasientene som fikk placebo. Det ble post-hoc også gjort en analyse av overall response, definert som minst *en* måling av trombocytter ≥ 50 000/µl og dette ble oppnådd hos 43 % av pasientene som fikk fostamatinib mot 14 % av pasientene som fikk placebo. I tillegg er det gjort en enarmet forlengelsesstudie, FIT3, der alle pasientene fra FIT1 og FIT2 fikk videre behandling med fostamatinib. Her var det totalt [redacted] av pasientene som oppnådde stabil plateresponns og [redacted] som oppnådde overall respons. Studien viste også at noen pasienter beholder effekten over flere år, men Legemiddelverket konkluderer med at det er vanskelig å anslå forventet varighet av effekt.

Pristilbud

Grifols har 23.05.2022 etter prisforhandlinger tilbudt følgende priser for Tavlesse:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl.mva.
106565	100 mg, 60 tbl	49 875,80 NOK	[redacted]
084928	150 mg, 60 tbl	74 532,30 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] og en månedskostnad på [redacted] med tilbudt pris (AUP). Med maks-AUP vil årskostnaden være 907 000 NOK. Kostnadene er beregnet med dosering 150 mg x 2 i henhold til SPC. Det er anbefalt å bruke laveste dosering som opprettholder adekvat trombocyttnivå, men i studiene som ligger til grunn for MT var det bare en liten andel pasienter som ble stående på den laveste dosen 100 mg x 2. Ved bruk av denne doseringen vil kostnadene bli lavere, med årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt pris (AUP).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket bemerker at IKER er svært sensitiv for endringer i responsvarighet, og at dersom en andel av pasientene med effekt ved 24 uker mister effekten over tid, vil IKER bli høyere. Siden det ikke foreligger dokumentasjon på hvor mange pasienter det gjelder er antakelsen om varig effekt beholdt i hovedanalysen.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks-AUP uten mva.	1 810 000 NOK/QALY
Tilbudspris mottatt 23.05.2022 AUP uten mva.	[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvens i år 5. Det er antatt en noe større budsjettkonsekvens første år etter innføring [redacted] pga eksisterende pasienter som vil være aktuelle for behandlingen. Budsjettkonsekvensene vil deretter falle noe i år 2, men så gradvis øke. Budsjettkonsekvensene er basert på at omtrent 20 % av pasientene som forsøker fostamatinib vil oppleve respons mens 80 % vil forsøke behandling, men avslutte grunnet manglende respons.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	16 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 23.05.2022 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Anbudskonkurransen 2299L ITP med avtalestart 01.09.2022 rangerer forskjellige TPO-RA til behandling av ITP. Selv om indikasjonsordlyden for fostamatinib er overlappende med indikasjonen for TPO-RA, har både EMA og norske klinikere som Legemiddelverket har konsultert med vurdert at fostamatinib pr i dag ikke er aktuelt i andrelinjebehandling, men først ved tilbakefall etter

behandling med steroider, TPO-RA og rituksimab. Det er altså pr i dag ingen faglig likeverdige alternativer til fostamatinib.

Informasjon om refusjon av fostamatinib (Tavlesse) i andre land

Sverige: Har ikke subvention[1].

Danmark: Under vurdering i Medicinrådet pr 01.08.2022[2].

Skottland (SMC): Fostamatinib (Tavlesse®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. 18.01.2021[3].

England (NHS/NICE): Fostamatinib is not recommended, within its marketing authorisation, for treating refractory chronic immune thrombocytopenia in adults. 07.01.2022[4].

Oppsummering

[redacted] Dersom Tavlesse innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan medikamentet tas i bruk til avtalt pris fra 01.10.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	06.05.2022	Endelig rapport: 05.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	09.05.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	23.05.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	03.08.2002	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	90 dager hvorav 15 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 43 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 32 dager.	

[1] TAVLESSE - FASS Vårdpersonal
[2] Søg i Medicinrådet (medicinraadet.dk)
[3] fostamatinib (Tavlesse) (scottishmedicines.org.uk)

[4] 1 Recommendations | Fostamatinib for treating refractory chronic immune thrombocytopenia | Guidance | NICE

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 100 – 2022 ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Nivolumab (Opdivo) innføres som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 18.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at nivolumab (Opdivo) innføres som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av nivolumab (Opdivo) i henhold til bestilling *ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (BMS).

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Spiserørskreft (øsofagealkreft) er relativt sjelden og utgjør rundt 1 % av alle krefttilfeller i Norge. I 2020 fikk 359 personer kreft i spiserøret og 127 personer fikk kreft i den gastroøsofageale overgangen i Norge, og sykdommen er vanligere hos menn enn hos kvinner. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 70 år. Kjente risikofaktorer er tobakk, brennevin, overvekt, høyt kolesterol, høyt inntak av fett og rødt kjøtt. Det vanligste symptomet ved kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangene er problemer med å spise og svelge. Andre symptomer kan være oppkast av ufordøyd mat, langvarige reflukssymptomer, vekttap, slimdannelse og redusert allmenntilstand. Kreft i spiserøret og den gastroøsofageale overgangen deles inn etter histologi i adeno- og plateepitelkarsinomer. Plateepitelkarsinom (PEK) oppstår i slimhinnen som dekker innsiden av spiserøret og i Norge utgjør PEK rundt 20-25 % av tilfellene av spiserørskreft. Adenokarsinom (AK) oppstår i kjertelvevet i nedre del av spiserøret og er den vanligste formen i Norge og utgjør om lag 75-80 % av tilfellene. Adenokarsinomer og deles inn etter Siewerts klassifikasjon (type I-III) der type I og II behandles som spiserørskreft og type III som magekreft. Kreftsykdommen kan deles inn i 4 stadier, avhengig av hvor dypt svulsten vokser og grad av spredning til lymfeknuter og eventuell spredning til andre organer. Pasienter med adenokarsinomer viser en yngre pasientpopulasjon enn pasienter med plateepitelkarsinomer (fra 50 års alder vs. fra 60 års alder). Spiserørskreft er en alvorlig kreftform der ca. 25 % av pasientene lever 5 år etter diagnosetidspunktet.

Alvorlighet og prognosetap

Beregning av alvorlighetsgrad for den aktuelle pasientpopulasjonen ut ifra dagens standard-behandling tilsier et absolutt prognosetap på om lag 13 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil være voksne pasienter med kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangen, og som har gjenværende sykdom etter tidligere mottatt kjemoradioterapi etterfulgt av operasjon. Disse utgjør om lag 27 pasienter årlig i Norge, men basert på funksjonsstatus vil kun 22 være aktuelle for behandling med metoden.

Behandling med nivolumab (Opdivo)

Indikasjon (relevant for denne metodevurderingen)

Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være utrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer T-celleresponsen, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander.

Dosering
Anbefalt dose og infusjonstid:

- 240 mg nivolumab administrert som intravenøs infusjon annenhver uke i løpet av 30 minutter, eller
- 480 mg nivolumab hver 4. uke i løpet av 30 minutter de første 16 ukene, etterfulgt av 480 mg nivolumab hver 4. uke i løpet av 30 minutter.

For adjuvant behandling er maksimal behandlingsvarighet med nivolumab 12 måneder.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene av nivolumab som monoterapi er fatigue, muskel- og skjelettsmerter, diaré, kvalme, hoste, utslett, dyspné, kløe, redusert appetitt, forstoppelse, abdominalsmerter, øvre luftveisinfeksjon, artralgi, feber, oppkast, hodepine og ødem. Hovedandelen av bivirkningene er milde til moderate. Immunrelaterte bivirkninger som immunrelatert pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og nyredysfunksjon, endokrinopati, hudbivirkninger, myokarditt eller andre immunrelaterte bivirkninger er som regel milde nok slik at de kan behandles med kortikosteroid, dosejustering og seponering. Det er sjelden nødvendig med permanent seponering.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Opdivo.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft, utgitt av Helsedirektoratet i 2020[1]. Det er ikke beskrevet noen behandling i retningslinjene for pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen. I retningslinjene bemerkes det at nytte av planmessig kontroll ikke er dokumentert med henblikk på tilbakefall av sykdommen etter avsluttet kurativ behandling. Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mottar ikke den aktuelle pasientpopulasjonen adjuvant behandling per dags dato, men pasientene følges opp med hensyn på tilbakefall. Ifølge de kliniske ekspertene er det ulik praksis i norske sykehus for gjennomføring av kontroller. Kontroller utføres regelmessig kun det første året ved enkelte sykehus, mens det ved andre sykehus gjennomføres kontroller i opptil fem år etter operasjonen. Videre oppfølging kan også gjøres hos fastlege. De kliniske ekspertene informerer om at risiko for tilbakefall etter fem år er svært liten. Pasientene som får tilbakefall, blir vurdert for etterfølgende behandling.

Komparator
Relevant komparator for denne metodevurderingen er "vent og se", dvs. ingen behandling.

Effektdokumentasjon
Studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den randomiserte, internasjonale, dobbelt blindete, placebokontrollerte, fase III-studien CheckMate 577. Studien sammenlignet adjuvant behandling med nivolumab mot placebo hos pasienter med resektert stadie II eller III kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen som hadde residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi. Den samme studien ligger også til grunn for markedsføringstillatelsen til nivolumab for adjuvant behandling av kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen.
CheckMate577-studien viser en statistisk signifikant forbedring i sykdomsfri overlevelse (DFS) for pasienter randomisert til nivolumab (22,4 måneder) sammenlignet med placebo (10,4 måneder), uavhengig av histologi og PD-L1-ekspresjon. Studieresultatene indikerer at pasienter som ble behandlet med nivolumab har 33 % lavere risiko (HR 0,67 [0,55, 0,81]) for å få residiv sammenlignet med pasientene i placebo-armen (tilsvarende dagens praksis som er «vent og se»). Det ble ikke rapportert noen signifikante forskjeller i helserelatert livskvalitet (HRQoL) mellom studiearmene.

[1] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft (helsedirektoratet.no)

Data for totaloverlevelse (OS) fra CheckMate 577 var ikke modne ved siste datakutt og møtte ikke det prespesifiserte signifikansnivået på p=0,003. I fravær av OS-data anvendes data fra et nederlandsk register i den innsendte helseøkonomiske modellen for estimering av overlevelse i residiv helsetilstanden.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser gevinsten i sykdomsfri overlevelse for nivolumab som vist i CheckMate 577 som overbevisende, men det er en usikkerhet knyttet til andel pasienter som vil være sykdomsfrie utover 3 år, siden det foreløpig er begrensede data for pasienter som er fulgt opp over en så lang tidsperiode. En robust sammenheng mellom utfallsmålet DFS og OS er foreløpig ikke dokumentert ved adjuvant behandling av kreft i spiserør og den gastroøsofageale overgangen. Før det foreligger OS-data fra studien vil derfor den estimerte overlevelsesgevinsten med nivolumab være assosiert med høy usikkerhet.

Helseøkonomi

Pristilbud

Bristol Myers Squibb har 13.06.2022 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for den videre prosessen:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
539385	4 ml hetteglass, 10 mg/ml	5 607,50 NOK	[redacted]
579240	10 ml hetteglass, 10 mg/ml	13 957,40 NOK	[redacted]
479954	24 ml hetteglass, 10 mg/ml	33 447,10 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] og en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt pris (AUP). Kostnadene er beregnet med dosering 480 mg iv hver 4. uke i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Tabellen under viser beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår beregnet med maksimal AUP og tilbudt LIS-AUP.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	410 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 13.06.2022 uten mva.	[redacted]

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser i år 5. Det er angitt i metodevurderingsrapporten at beregningene er usikre og forenklede.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	12,9 millioner NOK
Avtalepris mottatt 13.06.2022 inkl. Mva.	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse
Nivolumab (Opdivo) deltar i anbud sammen med andre PD1/PD-L1 hemmere og disse er vurdert som faglig likeverdige til en rekke indikasjoner. Nivolumab (Opdivo) er første PD1/PD-L1 hemmer som eventuelt innføres til aktuell indikasjon. Dersom nivolumab (Opdivo) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land
Sverige: 25.02.2022: NT-rådets rekommendation till regionerna är att Opdivo bör användas vid adjuvant behandling av vuxna med matstrupscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi.

Danmark: 15.06.2022: Medicinrådet anbefaler nivolumab som adjuverende behandling til patienter med kræft i spiserør eller mavemund. Anbefalingen gælder patienter, der har modtaget neoadjuvant kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi uden at opnå komplet patologisk remission. … Medicinrådet anbefaler, at nivolumab gives i vægtbaseret dosering i op til 12 måneder.

England: 17.11.2021: Nivolumab is recommended, within its marketing authorisation, for adjuvant treatment of completely resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer in adults who have residual disease after previous neoadjuvant chemoradiotherapy. It is recommended only if the company provides nivolumab according to the commercial arrangement.

Skottland: 08.04.2022: Following a full submission nivolumab (Opdivo®) is accepted for use within NHS Scotland. Indication under review: as monotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with completely resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer who have residual pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy.

Vurdering fra fagdirektørene
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

I 2020 fikk 486 personer kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen i Norge. Det vanligste symptomet på spiserørskreft er økende svelgevansker. Dette er en alvorlig kreftform der omtrent 25 % av pasientene lever 5 år etter diagnosetidspunktet. Per dags dato finnes det ingen adjuvant behandling for denne pasientgruppen, og det antas at omtrent 22 pasienter per år kan være aktuelle for slik behandling. Det er beregnet et absolutt prognosetap på ca. 13 QALYs for den aktuelle pasientgruppen.

Det er vist en statistisk signifikant forbedring i sykdomsfri overlevelse for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med placebo, uavhengig av histologi og PD-L1-ekspresjon, men det er en usikkerhet knyttet til andel pasienter som vil være sykdomsfrie utover 3 år, siden det foreløpig er begrensede data for pasienter som er fulgt opp over en så lang tidsperiode.

[redacted]

Fagdirektørene anbefaler at nivolumab (Opdivo) innføres som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport ID2021_040_Nivolumab_Opdivo_adjuvant spiserørskreft og subgruppe - hurtig metodevurdering - offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/konst. fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 04.07.2022

Sak til beslutning: ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterap

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterap.**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 02.07.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.03.2021 (oppdatert 04.02.2022)
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	28.07.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22.03.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	25.10.2021, 02.11.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	29.10.2021, 15.12.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10.09.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	08.06.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	272 dager hvorav 47 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 225 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	10.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	13.06.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	21.06.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	14 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	22.06.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	02.07.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Henrik Sandbu

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 21. juni 2022

ID2021_040: Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering datert 08.06.2022 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Opdivo i henhold til bestilling ID2021_040 og godkjent preparatomtale.

Spiserørskarsinom er en alvorlig kreftform som rammer rundt 400 nye pasienter årlig i Norge. Denne vurderingen gjelder pasienter som har fått neoadjuvant behandling og fullstendig reseksjon, og som fortsatt har gjenværende sykdom. Disse pasientene har høy risiko for tilbakefall. Det er i dag ingen annen behandling tilgjengelig i adjuvant setting for denne pasientgruppen men pasientene følges opp med tanke på tilbakefall, slik at komparator er «watchful waiting». Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med mener at ca 22 pasienter årlig vil være aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab (Opdivo).

Pristilbud

Bristol Myers Squibb har 13.06.2022 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for den videre prosessen:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
539385	4 ml hetteglass, 10 mg/ml	5 607,50 NOK	[redacted]
579240	10 ml hetteglass, 10 mg/ml	13 957,40 NOK	
479954	24 ml hetteglass, 10 mg/ml	33 447,10 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] og en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt pris (AUP). Kostnadene er beregnet med dosering 480 mg iv hver 4. uke i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på ca 13 QALYs.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	410 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 13.06.2022 uten mva	[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser i år 5. Det er angitt i metodevurderingsrapporten at beregningene er usikre og forenklede.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	12,9 millioner NOK
Avtalepris mottatt 13.06.2022 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Nivolumab (Opdivo) deltar i anbud sammen med andre PD1/PD-L1 hemmere og disse er vurdert som faglig likeverdige til en rekke indikasjoner. Nivolumab (Opdivo) er første PD1/PD-L1 hemmer som eventuelt innføres til aktuell indikasjon. Dersom nivolumab (Opdivo) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) i andre land

Sverige: 25.02.2022: NT-rådets rekommendation till regionerna är att Opdivo bör användas vid adjuvant behandling av vuxna med matstrupscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi.

Danmark: 15.06.2022: Medicinrådet anbefaler nivolumab som adjuverende behandling til patienter med kræft i spiserør eller mavemund. Anbefalingen gælder patienter, der har modtaget neoadjuvant kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi uden at opnå komplet patologisk remission. … Medicinrådet anbefaler, at nivolumab gives i vægtbaseret dosering i op til 12 måneder.

England: 17.11.2021: Nivolumab is recommended, within its marketing authorisation, for adjuvant treatment of completely resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer in adults who have residual disease after previous neoadjuvant chemoradiotherapy. It is recommended only if the company provides nivolumab according to the commercial arrangement.

Skottland: 08.04.2022: Following a full submission nivolumab (Opdivo®) is accepted for use within NHS Scotland. Indication under review: as monotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with completely resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer who have residual

pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy.

Oppsummering

Bristol Myers Squibb har [redacted] skal ligge til grunn for behandlingen i Beslutningsforum. Legemiddelverkets metodevurdering viser at [redacted] Dersom Opdivo innføres til denne indikasjonen, kan medikamentet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	10.06.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10.06.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	13.06.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	21.06.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	14 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 101 – 2022 ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner*.

<u>Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:</u>
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi innføres til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 19.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at osimertinib (Tagrisso) som monoterapi innføres til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tagrisso i henhold til bestilling ID2020_106 og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

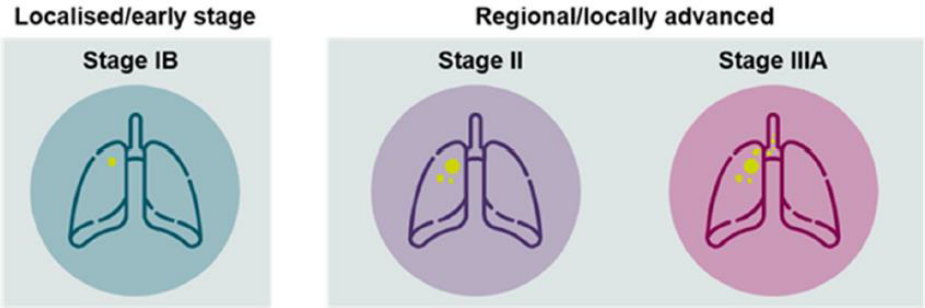
Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Lungekreft er den vanligste kreftformen i Norden og utgjør om lag 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. I 2020 ble 3 331 norske pasienter diagnostisert med lungekreft. Det skilles mellom to typer lungekreft: ikke-småcellet (NSCLC= non-small cell lung cancer) og småcellet lungekreft (SCLC= small cell lung cancer). NSCLC er den vanligste og utgjør om lag 80 %, mens SCLC er den mest aggressive og den som oftest sprer seg til andre organer. Om lag 70 % av alle pasienter med lungekreft blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig. NSCLC deles i undergrupper, hvor plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom er de vanligste. NSCLC klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer. Den ansøkte indikasjonen gjelder stadium IB-IIIA sykdom, som er lokalisert eller regional/lokalavansert sykdom som kan helbredes med kirurgi eller stråleterapi.



Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har beregnet at NSCLC for denne populasjonen som følges opp med monitorering har et absolutt prognosetap (APT) på 7–9 QALYs, avhengig av hvilken alder som legges til grunn for beregningen.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 30 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib hvert år i Norge.

Behandling med osimertinib (Tagrisso)

Indikasjon

Osimertinib som monoterapi er indisert til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

Andre godkjente indikasjoner for osimertinib inkluderer:

- førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med aktiverende mutasjoner i EGFR. Besluttet innført av Beslutningsforum i sak 026-2021, den 22.03.2021.
- behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC. Besluttet innført av Beslutningsforum i sak 025-2021, den 22.03.2021.

Virkningsmekanisme

Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI). Osimertinib er en irreversibel hemmer av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) med sensitiviserende mutasjoner (EGFRm) og TKI-resistent T790M-mutasjon. Osimertinib virker ved å blokkere EGFR og kan bidra til å bremse eller stoppe veksten av lungekreften. Osimertinib kan også bidra til å redusere svulstens størrelse og til å forhindre tilbakefall etter at svulsten er fjernet ved kirurgi.

Dosering
Anbefalt dose er 80 mg osimertinib peroralt én gang daglig. Adjuvant behandling skal fortsette frem til sykdomsresidiv eller uakseptabel toksisitet. Det finnes ingen studier på behandling i mer enn 3 år.

Bivirkninger
De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene er bakterielle hudinfeksjoner (paronyki), nedsatt appetitt, diaré, stomatitt og forlengelse av QTc-intervallet.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Tagrisso.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft. For NSCLC i stadium I-III kan kirurgi eller strålebehandling være kurativ. Kirurgi og strålebehandlingen kombineres også med kjemoterapi eller immunterapi. Etter behandling med kurativ intensjon får pasienter oppfølging og etterkontroll. Selv om behandling for pasienter med stadium IB-IIIA gis med kurativ intensjon, forekommer tilbakefall. Risikoen for å dø av NSCLC øker ved tilbakefall av sykdom.

Effektdokumentasjon
Effektdokumentasjonen er basert på data fra ADAURA, en randomisert, dobbeltblindet, placebo kontrollert, fase III-studie. ADAURA inkluderte 682 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC som har hatt fullstendig tumorreseksjon og uavhengig av om de tidligere er behandlet med adjuvant kjemoterapi. ADAURA viste en statistisk signifikant reduksjon i risikoen for sykdomsresidiv eller død for pasienter behandlet med osimertinib, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo hos pasienter med stadium II – IIIA sykdom (hasard ratio (HR) = 0,17, 99.06 % konfidensintervall (KI): 0,11 – 0,26, $p < 0,001$). Lignende resultater ble observert hos populasjonen med stadium IB – IIIA (HR = 0,20, 99.12 % KI: 0,14 – 0,30, $p < 0,001$) som er den relevante populasjonen for denne metodevurderingen. I tillegg viser studiedataene at adjuvant behandling med osimertinib gir færre tilbakefall i form av fjernmetastaser enn placebo og at majoriteten av tilbakefall var lokoregionale. For placebo kom de fleste tilbakefallene i form av fjernmetastaser.

Data for totaloverlevelse (OS) var svært umodne ved tidspunktet for analyse av sykdomsfri overlevelse (DFS). Det ble observert 29 dødsfall i populasjonen med stadium II – IIIA (osimertinib: 9, og placebo: 20). Studien er fortsatt pågående og både utprøvere og pasienter er fortsatt blindet med hensyn på behandling. AstraZeneca har planlagt nye datakutt med oppdaterte effektdata (DFS og OS) i annet kvartal i 2022 og i 2023. Det antas at OS-data fortsatt vil være svært umodne ved det nye datakuttet.

Helseøkonomi
Legemiddelverket har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse og forutsetninger for denne.

Legemiddelverket har gjort flere endringer i forutsetningene i AstraZenecas basecaseanalyse med hensyn på effekt av behandlingen, modelleringen av overlevelse i ulike stadier, kurasjonsantagelsen, legemiddelsvinn, kostnader forbundet med etterfølgende behandling og flere andre kostnader relatert til behandling og tidsbruk/administrasjon.

Legemiddelverket mener det er flere utfordringer med den innsendte kliniske effekt-dokumentasjonen fra ADAURA og den helseøkonomiske analysen, som gir usikkerhet i beregningene. De viktigste utfordringene med effektdataene gjelder effektendepunktene DFS og OS. DFS-data er umodne, og det er usikkert i hvilken grad gevinsten i DFS for osimertinib-armen sammenlignet med placeboarmen fører til en gevinst i OS. OS-data er svært umodne, og per i dag er det ikke mulig å fastslå om osimertinib fører til en overlevelsesgevinst eller ikke sammenlignet med placebo. Dette er en vanlig utfordring i en adjuvant setting.

Det er også per i dag usikkert om adjuvant behandling med osimertinib bare utsetter tilbakefall fremfor at disse forhindres. Hvis adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall av sykdommen vil det kunne føre til kostnadsbesparelser i senere behandlingslinjer, men hvis den adjuvante behandlingen bare utsetter tilbakefall, vil behandlingskostnader for etterfølgende behandling av sykdomsresidiv komme i tillegg til osimertinibkostnadene i den adjuvante perioden.

Siden det per i dag er uklart om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det vurderer Legemiddelverket at det ikke er mulig å konkludere med hvilket scenario med tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen som er mest plausibelt i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket presenterer derfor to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn:

Analyse 1: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib, som vil være 2 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling (dette er samme forutsetning som AstraZeneca)

Analyse 2: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 8 år for osimertinib, som vil være 5 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling

Pristilbud

AstraZeneca har 20.05.2022 bekreftet at samme priser som lå til grunn for innføring av Tagrisso til de andre indikasjonene i mars 2021, og som er gjeldende anbudspris skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
070512	40 mg, 30 stk. (blister)	70 431,60 NOK	[redacted]
456795	80 mg, 30 stk. (blister)	70 431,60 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 80 mg en gang daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for (Tagrisso) er om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet følgende merkostnad per kvalitetsjustert leveår for adjuvant behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med kun monitorering.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Mellom 179 000 og 581 000 NOK/QALY
Avtalepris bekreftet 20.05.2022 uten mva	[redacted]

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) er merkostnad for adjuvant behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med kun monitorering, beregnet til [redacted]

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse er følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett, beregnet:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	36,4 millioner NOK
Avtalepris bekreftet 20.05.2022 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom osimertinib (Tagrisso) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet. [redacted]

Informasjon om refusjon av osimertinib (Tagrisso) i andre land

Sverige: Ingen informasjon om gjeldende indikasjon.

Danmark: Under vurdering hos Medicinrådet i Danmark, se lenke.

Skottland (SMC): Har fått begrenset godkjenning i Scottland, se lenke.

England (NICE/NHS): Er anbefalt behandling i Cancer drug fund, se lenke.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Lungekreft er den vanligste kreftformen i Norden og utgjør om lag 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. NSCLC utgjør om lag 80 % av lungekrefttilfellene og deles i undergrupper, hvor plate-epitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom er de vanligste. Om lag 70 % av alle pasienter med lungekreft blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig. NSCLC klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 7–9 QALYs avhengig av hvilken alder som legges til grunn for beregningen. Det er estimert at om lag 30 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib hvert år i Norge.

Effektdokumentasjonen er basert på data fra ADAURA, en randomisert, dobbeltblindet, placebo kontrollert, fase III-studie. ADAURA inkluderte 682 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC som har hatt fullstendig tumorreseksjon og uavhengig av om de tidligere er behandlet med adjuvant kjemoterapi. ADAURA viste en statistisk signifikant reduksjon i risikoen for sykdomsresidiv eller død for pasienter behandlet med osimertinib, sammenliknet med pasienter behandlet med placebo, både hos pasienter med stadium II – IIIA sykdom og stadium IB – IIIA.

Legemiddelverket har gjennomført en kostnad-per QALY-analyse. Siden det per i dag er uklart om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det, vurderer Legemiddelverket at det ikke er mulig å konkludere med hvilket scenario med tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen som er mest plausibelt i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket presenterer derfor to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn.

IKER ved tilbudt pris er beregnet til å ligge mellom [redacted] for analyse 2. [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at osimertinib (Tagrisso) som monoterapi innføres til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport ID2020_106

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/konst. fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 04.07.2022

Sak til beslutning: ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 02.07.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner

LOGG	**Dato/Saksbehandlingstid**
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.11.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.12.2020 - 12.11.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	21.05.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.11.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19.10.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	11-10.21-21.10.21-14.01.22-26.01.22-21.02.22-14.03.22
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19.1.22-08.11-22-20.01.22-08.02.22-09.03.22-22.03.22
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	19.05.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	322 dager (tid fra mottak av dokumentasjon til ferdigstilling av rapport) hvorav: - 102 dager i påvente av ledig saksutreder - 69 dager i påvente av ytterligere opplysning fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 151 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	25.05.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	na
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	20.05.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	21.05.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	33 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 33 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	02.07.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Henrik Sandbu

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 22.juni 2022

ID2020_106: Osimertinib (Tagrisso) Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Statens legemiddelverk av 19.05.2022 som har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og kostnadseffektivitet for Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

I metodevurderingen er adjuvant behandling med osimertinib sammenlignet med monitorering.

Om lag 30 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib hvert år i Norge.

Pristilbud

AstraZeneca har 20.05.2022 bekreftet at følgende priser, som lå til grunn for innføring av Tagrisso til tidligere indikasjoner og som er gjeldende anbudspris skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
070512	40 mg, 30 stk. (blister)	70 431,60 NOK	[redacted]
456795	80 mg, 30 stk. (blister)	70 431,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 80 mg en gang daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for (Tagrisso) er om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport av 19.5.2022, det er ikke gjort nye beregninger.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. De skriver at «*siden det per i dag er uklart om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det vurderer Legemiddelverket at det ikke er mulig å konkludere med hvilket scenario med tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen som er mest plausibelt i norsk klinisk praksis*». De presenterer derfor to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn, se tabell.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Mellom 179 000 og 581 000 NOK/QALY
Avtalepris bekreftet 20.05.2022 uten mva	[redacted]

Legemiddelverket skriver videre at mangel på data for totaloverlevelse gjør estimatene usikre. Om alvorlighet vurderer Legemiddelverket at stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er alvorlig og de har beregnet at NSCLC for denne populasjonen som følges opp med monitorering har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 7 – 9 QALYs avhengig av hvilken alder som legges til grunn. [redacted]

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport av 19.5.2022, det er ikke gjort nye beregninger.

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens som vist i tabellen nedenfor. Dette er budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	36,4 millioner NOK
Avtalepris bekreftet 20.05.2022 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom osimertinib (Tagrisso) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 29.08.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet. [redacted]

Informasjon om refusjon av osimertinib (Tagrisso) i andre land

Sverige: Ingen informasjon om gjeldende indikasjon.

Danmark: Under vurdering hos Medicinrådet i Danmark, se lenke.

Skottland (SMC): Har fått begrenset godkjenning i Scottland, se lenke.

England (NICE/NHS): Er anbefalt behandling i Cancer drug fund, se lenke.

Oppsummering

AstraZeneca har bekreftet at prisene som lå til grunn for innføring av Tagrisso til tidligere indikasjoner skal ligge til grunn.

[redacted]

En eventuell beslutning om innføring kan tre i kraft fra beslutningsdato.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Erik Sagdahl
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	25.05.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.05.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	21.05.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	33 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 33 dager.	

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 102 – 2022 ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Ataluren (Translarna) innføres ikke til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter.

2. Det foreligger ikke statistisk signifikante data som dokumenterer at ataluren har klinisk nytte. Behandlingen er svært kostbar, og Beslutningsforum ber fagdirektørene gå i dialog med klinikerne for å utvikle kriterier for videreføring og eventuelt avslutning av behandling med ataluren for pasienter som allerede er under behandling med legemiddelet.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter*.

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 19.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at ataluren (Translarna) ikke innføres til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter.

Det foreligger ikke statistisk signifikante data som dokumenterer at ataluren har klinisk nytte. Behandlingen er svært kostbar, og Beslutningsforum ber fagdirektørene gå i dialog med klinikerne for å utvikle kriterier for videreføring og evt. avslutning av behandling med ataluren for pasienter som allerede er under behandling med legemiddelet.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering.
Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av ataluren i henhold til bestilling *ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter,* og godkjent preparatomtale. Vurderingen er basert på dokumentasjon levert av leverandøren PTC Terapeutics (PTC).

Sykehusinnkjøp ar utarbeidet prisnotat i henhold til bestilling.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Duchennes muskeldystrofi er en alvorlig, sjelden sykdom som nesten bare rammer gutter, og fører til gradvis tap av muskelfunksjon. Gutter med sykdommen kan vise noe forsinket motorisk utvikling fra spedbarnsalder, og mange begynner ikke å gå før nærmere toårsalder. Fra treårsalder kan guttene ha vaggende gange og problem med å springe, hoppe, klatre og bevege seg i ulendt terreng. Den motoriske utviklingen flater vanligvis ut ved fire- til seksårsalder, og pasientene mister etter hvert evnen til å gå og blir avhengige av rullestol. Dette skjer vanligvis når guttene er mellom 10 og 15 år, men sykdommen utvikler seg forskjellig. Om lag en tredjedel av personer med Duchennes muskeldystrofi har også problemer relatert til språk og læringsevne. Etter hvert fører svekket muskulatur i overkroppen til skoliose, og pasientene kan utvikle hjerte- og lungeproblemer. Mange har etter hvert behov for pustehjelp og de fleste som er rammet av sykdommen dør rundt 30-årsalder.

Pasienter med Duchennes muskeldystrofi produserer ikke muskelproteinet dystrofin. Duchennes muskeldystrofi er forårsaket av mange forskjellige genfeil, og ataluren benyttes hos pasienter med genfeilen nonsense-mutasjon som utgjør 10-15% av tilfellene. Hos pasienter med denne genfeilen blir det produsert et ufullstendig dystrofinprotein, og ataluren nedfører at cellene produserer et funksjonelt protein. Det er bare pasienter med nonsense-mutasjoner som vil kunne ha effekt av behandling med ataluren. Pasientene må være minst to år gamle når behandlingen starter. Målet med behandling med ataluren er å bevare muskelfunksjonen lengst mulig og det er det er ønskelig å starte behandling så tidlig som mulig (etter fylte 2 år). Det er anbefalt at behandlingen pågår minst til pasienten mister gangfunksjonen.

Alvorlighet og prognosetap

Duchennes muskeldystrofi er en ikke-kurativ, kronisk og progredierende sykdom som medfører tidlig invaliditet og død. Legemiddelverket anser Duchennes muskeldystrofi som en svært alvorlig sykdom. Da dette er en forenklet metodevurdering, har Legemiddelverket ikke beregnet absolutt prognosetap (APT).

Pasientgrunnlag i Norge

Finansieringsansvaret for ataluren ble overført fra Folketrygden til spesialisthelsetjenesten i 2019, og [redacted] Det forventes at det kan tilkomme ett nytt tilfelle annet hvert år.

Ataluren har markedsføringstillatelse for bruk hos ambulatoriske pasienter fra 2 år, og doseres i forhold til pasientens kroppsvekt. I metodevurderingen er det, i tråd med godkjent indikasjon, lagt til grunn at behandlingen avsluttes når pasientene mister gangfunksjonen. Dersom en regner med at kun ambulatoriske pasienter blir behandlet, og at gjennomsnittlig behandlingstid er 8 år, vil i snitt 4 pasienter til enhver tid være aktuelle for behandling med ataluren i norsk klinisk praksis. Dersom dagens praksis med behandling av både ambulatoriske og ikke-ambulatoriske pasienter videreføres, vil antall pasienter som til enhver tid står på behandling bli høyere.

Behandling med ataluren

Translarna fikk midlertidig markedsføringstillatelse 31.07.2014, og denne har vært fornyet årlig.

[redacted]. Finansieringsansvaret for ataluren ble overført fra Folketrygden til spesialisthelsetjenesten 01.02.2019.

Indikasjon

Behandling av Duchenne muskeldystrofi som resultat av nonsense-mutasjon i dystrofingenet, hos ambulatoriske pasienter >2 år. Tilstedeværelsen av nonsense-mutasjon i dystrofingenet bør fastslås ved genetiske prøver.

Virkningsmekanisme
Nonsense-mutasjon i DNA gir et prematurt stopp-kodon innenfor et mRNA, som forårsaker sykdom ved å avslutte oversettelse før et full-lengde protein blir generert. Ataluren muliggjør en ribosomal readthrough av mRNA som inneholder et prematurt stopp-kodon, noe som resulterer i produksjon av et full-lengde protein.

Dosering
Behandling bør kun initieres av spesiallege med erfaring med behandling av Duchenne/Becker muskeldystrofi. Anbefalt dagsdose er 40 mg/kg som administreres peroralt som mikstur 3 ganger daglig.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene (≥5 %) er oppkast, diaré, kvalme, hodepine, smerter i øvre mageregion og flatulens, med en forekomst på. Bivirkningene er generelt av mild til moderat alvorlighetsgrad.

For utfyllende informasjon vises det til preparatomtalen for Translarna.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det finnes ikke nasjonalt handlingsprogram eller behandlingsretningslinjer for Duchenne muskeldystrofi i Norge. Behandlingen i Norge følger internasjonale anbefalinger. Det finnes ingen kurativ behandling ved Duchenne muskeldystrofi, og målet med behandlingen er å bevare muskelfunksjonen så lenge som mulig, forbedre livskvaliteten og forlenge levetiden. Pasienter med Duchennes muskeldystrofi har i dag et tverrfaglig behandlingstilbud med helhetlig habilitering og medikamentell behandling.

Det er dokumentert at behandling med glukokortikoider forbedrer muskelstyrke og motorisk funksjon på kort sikt. Det ser også ut til at behandling med glukokortikoider utsetter påvirkningen på hjerte- og respirasjonsmuskulatur, og reduserer utviklingen av skoliose, men det mangler langtidsdata fra kontrollerte kliniske studier.

Komparator
Legemiddelverket mener at standard støttebehandling med glukokortikoid og tverrfaglig oppfølging er aktuell komparator for denne metodevurderingen.

Effektdokumentasjon
Effektdokumentasjonen som Legemiddelverket har vurdert er de to randomiserte, placebo-kontrollerte 007 og 020-studiene og er de samme som ble lagt til grunn for vurderingen av markedsføringstillatelsen i EMA. Oppfølgingstiden i studien var 48 uker og det primære ufallsmålet var endring i 6-minutters gangtest fra baseline til uke 48. Totalt omfatter studiene i overkant av 400 pasienter i alderen 5-20 år. Hovedanalysene fra begge studiene viste at det ikke var en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene i ataluren-gruppen og placebogruppen, men de som hadde fått ataluren kunne i gjennomsnitt gå litt lenger. Videre analyser viste at forskjellen var størst for pasienter som allerede hadde startet å tape gangfunksjonen ved studiestart, og at ataluren trolig har en positiv effekt på noen andre funksjonsmål, slik som tiden det tar å gå opp og ned 4 trappetrinn og tid det tar å springe/gå 10 meter.

Hovedstudiene er støttet av data fra en åpen, enarmet forlengelsesstudie (019-studien) og en prospektiv kohort-studie med registerdata, samt resultater fra en publisert metaanalyse som kombinerer data på pasienter med begynnende tap av gangfunksjon. Det henvises til metodevurderingen fra side 17 for nærmere beskrivelse av studiene.

Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket har vurdert studiene som legemiddelfirmaet PTC har sendt inn, og har også konferert med kliniske eksperter i Norge. Selv om hovedresultatene i de kliniske studiene ikke er statistisk signifikante, mener Legemiddelverket at resultatene fra studiene viser en numerisk positiv trend i favør av ataluren på flere utfallsmål som har betydning for hvordan pasientene fungerer i

dagliglivet. Men det er flere forhold ved studiene som medfører usikkerhet knyttet til nytten av behandlingen, blant annet er behandlingstiden i studiene kortere enn det som forventes i norsk klinisk praksis og det er stor usikkerhet knyttet til klinisk relevans av utfallsmålene. Dessuten er statistiske sammenligninger av resultat fra de enarmede støttestudiene og andre studier med Duchennes muskelatrofi-pasienter ikke egnet som grunnlag for å vurdere relativ klinisk effekt av ataluren.

Helseøkonomi

Det er ikke bestilt en kost-per-QALY-analyse. Det er kun gjort en vurdering av kostnadene ved behandling med Translarna.

Legemiddelverket har beregnet at kostnadene for ett års legemiddelbehandling for en gjennomsnittlig stor fireåring, til 2,5 millioner NOK (maksimal AUP) og til 5,6 millioner NOK (maksimal AUP) for en gjennomsnittlig stor tolvåring.

Den samlede ressursbruken ved behandling med ataluren er avhengig av hvor lenge pasientene blir behandlet. Selv om ataluren bare har indikasjon til ambulatoriske pasienter er det sannsynlig at behandlingen vil fortsette også i den ikke-ambulatoriske fasen dersom det ikke på nasjonalt nivå blir etablert klare kriterier for avslutning av behandlingen. Budsjettkonsekvensen i år 5 er estimert til mellom 13 og 40 millioner NOK (maksimal AUP).

Pristilbud

PTC Therapeutics har 20.06.2022 etter prisforhandlinger tilbudt en alternativ prisavtale.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
407747	Translarna, 125mg, 30 doseposer	39 196,80 NOK	[redacted]
515244	Translarna, 250mg, 30 doseposer	78 348,20 NOK	[redacted]
439045	Translarna, 1000mg, 30 doseposer	313 270,30 NOK	[redacted]

Ataluren administreres oralt 3 ganger daglig, Den anbefalte dosen er 10 mg/kg kroppsvekt på morgenen, 10 mg/kg kroppsvekt på ettermiddagen, og 20 mg/kg kroppsvekt på kvelden (for en total dagsdose på 40 mg/kg kroppsvekt).

Den foreslåtte avtalen er en volumbasert avtale, der det i prinsippet tilbys [redacted] Avtaleforslaget innebærer at:

[redacted]

Som en illustrasjon av kostnadsnivået vises det i tabellen under årskostnaden per pasient for ulike vektklasser med gjeldende priser (Maks-AUP) og tilbudt LIS-pris i avtaleforslaget. Tabellen under er beregnet for forskjellig pasientvekt ut fra gjennomsnittskostnad per mg.

Vekt (kg)	Årskostnad Maks-AUP	Årskostnad med tilbudt LIS-AUP
10	1 525 178	[redacted]
20	3 050 357	[redacted]
30	4 575 535	[redacted]
40	6 100 713	[redacted]
50	7 625 891	[redacted]
60	9 151 070	[redacted]
70	10 676 248	[redacted]

Sykehusinnkjøp har vurdert avtaleforslaget konseptuelt og innholdsmessig. Utfra konkurranse- og markedssituasjonen og en innkjøpsfaglig vurdering mener Sykehusinnkjøp at denne saken ikke skiller seg fra andre saker der finansieringsansvaret er overført *etter* at legemidlet er tatt i bruk ved individuell stønad over folketrygden. Sykehusinnkjøp vurderer at en tilstrekkelig lav legemiddelpris (flat rabatt) synes å være egnet avtaleform i den aktuelle saken.

Når det gjelder den praktiske gjennomføringen av avtalen, så vurderer Sykehusinnkjøp at det er en rekke praktiske og prinsipielle problemstillinger knyttet til forslaget fra PTC. [redacted]

Samlet sett vurdere Sykehusinnkjøp at verken avtalestruktur, prisnivå eller den praktiske gjennomføringen er tråd med rammeverk for alternative prisavtaler. Avtaleforslaget er derfor ikke fremmet for konseptgodkjenning til RHF.

Sykehusinnkjøp har formidlet dette til PTC som har meldt tilbake at det ikke kommer nye/justerte forslag om alternativ prisavtale i denne omgang. De viser i stedet til at det foreligger nye data fra 041-studien og ønsker i stedet en ny metodevurdering basert på nye data. I metodevurderingen skriver SLV følgende: *Designet til den pågående 041-studien tilsier at denne studien vil kunne tilføre mer informasjon om effekten av ataluren på utfallsmålene som er benyttet i 007- og 020-studiene. Studien vil også kunne gi informasjon om behandlingseffekt i en lengre tidsperiode enn 007- og 020-sudiene. Siden 041-studien i all hovedsak benytter de samme utfallsmålene som i 007- og 020-studiene vil resultatene fra 041 vil derfor ikke løse problemstillingene knyttet til den kliniske relevansen av målingene.*

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering av budsjettkonsekvenser basert på historiske data på forskrivning av ataluren. Tabellen under viser antall brukere, kostnader og solgte pakninger fra 2016-2020

Årstall	**Antall brukere**	**Omsetning**	**Antall solgte pakninger**
2016	[redacted]	11 035 362 NOK	130
2017	[redacted]	14 057 922 NOK	158
2018	[redacted]	14 091 163 NOK	169
2019	[redacted]	13 775 243 NOK	193
2020	[redacted]	17 662 156 NOK	246

Den samlede ressursbruken ved ataluren behandling er derfor avhengig av pasientens vekt og hvor lenge pasientene blir behandlet. I metodevurderingen er budsjettkonsekvensen i år 5 er estimert til mellom 13 og 40 millioner NOK (maksimal AUP).

Dersom en legger til grunn at i snitt 4 pasienter til enhver tid vil være aktuelle for behandling med ataluren i norsk klinisk praksis, vil man for pasienter som er hhv. 20 og 40 kg få følgende kostnader:

- Dersom maksimal AUP legges til grunn for alle pasientene: 12,2 - 24,4 mill. kroner (20-40 kg kroppsvekt per pasient).
- Dersom LIS-AUP legges til grunn for alle pasienter: [redacted] (20-40 kg kroppsvekt).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet er det eneste behandlingsalternativet for denne tilstanden. Sykehusinnkjøp er kjent med at det pågår en fase 3-studie for genterapi mot Duchennes muskeldystrofi. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04281485.

Informasjon om refusjon av ataluren (Translarna) i andre land

Sverige: NT-rådet ga 01.07.2022 følgende anbefaling:

- *att avstå från nyinsättning och generell användning av Translarna vid behandling av Duchennes muskeldystrofi*
- *att utsättning och eventuell fortsatt behandling av individuella fall diskuteras i det behandlingsråd som NT-rådet har för avsikt att bilda*

https://www.janusinfo.se/download/18.1d01de9d181a12740dfb1c6e/1656670828533/Translarna-220701.pdf

Danmark: Medicinrådet ga 12.12.2018 følgende anbefaling:

Medicinrådet anbefaler ikke ataluren som mulig standardbehandling til gående patienter i alderen 5 år og derover med Duchennes muskeldystrofi forårsaget af en nonsensmutation i dystrofingenet. Medicinrådet har vurderet, at ataluren har ingen klinisk merværdi sammenlignet med placebo. Medicinrådet kan derfor ikke anbefale ataluren som mulig standardbehandling uanset pris.

https://medicinraadet.dk/media/1fadhvek/medicinraadets-anbefaling-af-ataluren-til-duchennes-muskeldystrofi-vers-10_adlegacy.pdf

Skottland (SMC) ga 11. April 2016 følgende anbefaling:

Following a full submission considered under the ultra-orphan process ataluren (Translarna®) is not recommended for use within NHS Scotland.

Indication under review: Treatment of Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene, in ambulatory patients aged 5 years and older. In a phase IIb, randomised, double-blind study the absolute difference in mean change in 6-minute walking distance from baseline to week 48 for ataluren 40mg/kg/day compared to placebo was 30 metres in the intent-to-treat analysis. The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC. This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ataluren-translarna-fullsubmission-113116/

England (NICE/NHS) ga 20. juli 2016 følgende anbefaling:

Ataluren, within its marketing authorisation, is recommended for treating Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene in people aged 5 years and older who can walk, only when:

- *the company provides ataluren with the discount agreed in the patient access scheme*
- *the conditions under which ataluren is made available are set out in the managed access agreement between the company and NHS England, which should include the conditions set out in sections 5.12–5.15 and 5.23 of this guidance.*

Senere har NICE oppdatert saken med følgende informasjon:

The managed access agreement for ataluren has been extended from July 2021 to January 2023. This means that PTC Therapeutics will have more data to submit to NICE as part of the review of ataluren. NICE will complete the review before January 2023, which will determine how ataluren will be commissioned when the managed access agreement ends.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Duchennes muskeldystrofi er med dagens behandlingstilbud en ikke-kurativ, kronisk og progredierende sykdom som medfører tidlig invaliditet og død. Duchennes muskeldystrofi er forårsaket av mange forskjellige genfeil, og ataluren benyttes hos pasienter med genfeilen nonsense-mutasjon som utgjør 10-15 % av tilfellene. Det antas at det vil være fire pasienter som er aktuelle for ataluren-behandling årlig i Norge. Finansieringsansvaret for ataluren ble overført fra Folketrygden til spesialisthelsetjenesten i 2019, og det er per nå tre pasienter som behandles med Translarna.

Hovedresultatene i de to randomiserte, placebo-kontrollerte studiene er ikke statistisk signifikante. Legemiddelverket mener likevel at resultatene fra studiene viser en numerisk positiv trend i favør av ataluren på flere utfallsmål som har betydning for hvordan pasientene fungerer i dagliglivet. Men det er flere forhold ved studiene som medfører usikkerhet knyttet til nytten av behandlingen, blant annet er behandlingstiden i studiene kortere enn det som forventes i norsk klinisk praksis og det er stor usikkerhet knyttet til klinisk relevans av utfallsmålene.

Dette er en forenklet metodevurdering, og det er ikke gjennomført verken en kost-per-QALY-analyse eller en beregning av absolutt prognosetap (APT). Legemiddelverket har beregnet at kostnadene for ett års legemiddelbehandling for en gjennomsnittlig stor fireåring, til 2,5 millioner NOK (maksimal AUP) og til 5,6 millioner NOK (maksimal AUP) for en gjennomsnittlig stor tolvåring.

Den samlede ressursbruken ved ataluren behandling er derfor avhengig av pasientens vekt og hvor lenge pasientene blir behandlet. I metodevurderingen er budsjettkonsekvensen i år 5 er estimert til mellom 13 og 40 millioner NOK (maksimal AUP).

PTC Therapeutics har tilbudt en [redacted] PTC Therapeutics har formidlet at det ikke kommer nye forslag om alternativ prisavtale i denne omgang. De viser i stedet til at det foreligger nye data fra 041-studien og ønsker i stedet en ny metodevurdering basert på nye data.

Fagdirektørene anbefaler at ataluren (Translarna) ikke innføres til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter.

Det foreligger ikke statistisk signifikante data som dokumenterer at ataluren har klinisk nytte. Behandlingen er svært kostbar, og Beslutningsforum ber fagdirektørene gå i dialog med klinikerne for å utvikle kriterier for videreføring og evt. avslutning av behandling med ataluren (Translarna) for pasienter som allerede er under behandling med legemiddelet.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport
   https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_062_%20Ataluren_Translarna_Duchennes%20muskeldystrofi_ambulatorisk_metodevurdering_offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 17.08.2022

Sak til beslutning: ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 17.08.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER
Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	29.04.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	29.04.2019
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	31.01.2019 (betinget MT)
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29.04.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.12.2020
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	05.01.2021-21.01.2021-04.02.2021-23.02.2021-25.02.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07.01.2021-02.02.2021-17.02.2021-17.02.2021-25.02.2021-08.03.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	23.04.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	142 dager, hvorav 40 dager i ventetid for ytterligere dokumentasjon fra leverandør. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 102 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	23.04.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10.02.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	05.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	11.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	547 dager hvorav 362 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 185 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	17.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 11. august 2022

ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra SLV av 23. april 2021. SLV har vurdert ataluren (Translarna) til behandling av ambulatoriske pasienter med nonsense-mutasjon Duchennes muskeldystrofi (nmDMD). SLV har gjennomført en forenklet metodevurdering, med vurdering av relativ effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av ataluren sammenliknet med dagens standardbehandling. Vurderingen tar utgangspunkt i aktuell bestilling (ID2019_062) ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter fra Bestillerforum RHF.

Translarna fikk midlertidig markedsføringstillatelse 31.07.2014, og denne har vært fornyet årlig. Translarna vært i bruk til [redacted] pasienter siden 2015. Finansieringsansvaret for ataluren ble overført til helseforetakene 01.02.2019.

Ataluren har godkjenning for bruk hos ambulatoriske pasienter fra 2 år, og doseres i forhold til pasientens kroppsvekt. I metodevurderingen er det, i tråd med godkjent indikasjon, lagt til grunn at behandlingen avsluttes når pasientene mister gangfunksjonen. Dersom en regner med at kun ambulatoriske pasienter blir behandlet, og at gjennomsnittlig behandlingstid er 8 år, vil i snitt 4 pasienter til enhver tid være aktuelle for behandling med ataluren i norsk klinisk praksis. Dersom dagens praksis med behandling av både ambulatoriske og ikke-ambulatoriske pasienter videreføres, vil antall pasienter som til enhver tid står på behandling bli betydelig høyere.

Pristilbud

PTC Therapeutics har 20.06.2022 etter prisforhandlinger tilbudt en alternativ prisavtale.

PTC begrunner behovet for en alternativ avtale med at [redacted]

[redacted]

Den foreslåtte avtalen er en volumbasert avtale, der det i prinsippet tilbys [redacted]

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
407747	Translarna, 125mg, 30 doseposer	39 196,80 NOK	[redacted]
515244	Translarna, 250mg, 30 doseposer	78 348,20 NOK	
439045	Translarna, 1000mg, 30 doseposer	313 270,30 NOK	

Ataluren skal administreres oralt 3 ganger daglig, Den anbefalte dosen er 10 mg/kg kroppsvekt på morgenen, 10 mg/kg kroppsvekt på ettermiddagen, og 20 mg/kg kroppsvekt på kvelden (for en total dagsdose på 40 mg/kg kroppsvekt).

Avtaleforslaget innebærer oppsummert at:

[redacted]

Som en illustrasjon av kostnadsnivået vises det i tabellen under årskostnaden per pasient for ulike vektklasser med gjeldende priser (Maks-AUP) og tilbudt LIS-pris i avtaleforslaget. Tabellen under er beregnet for forskjellig pasientvekt ut fra gjennomsnittskostnad per mg.

Vekt (kg)	Årskostnad Maks-AUP	Årskostnad med tilbudt LIS-AUP
10	1 525 178	[redacted]
20	3 050 357	
30	4 575 535	
40	6 100 713	
50	7 625 891	
60	9 151 070	
70	10 676 248	

Sykehusinnkjøp har vurdert avtaleforslaget konseptuelt og innholdsmessig. Utfra konkurranse- og markedssituasjonen og en innkjøpsfaglig vurdering mener Sykehusinnkjøp at denne saken ikke skiller seg fra andre saker der finansieringsansvaret er overført *etter* at legemidlet er tatt i bruk ved individuell stønad over folketrygden. Sykehusinnkjøp vurderer at en tilstrekkelig lav legemiddelpris (flat rabatt) synes å være egnet avtaleform i den aktuelle saken.

Når det gjelder den praktiske gjennomføringen av avtalen, så vurderer Sykehusinnkjøp at det er en rekke praktiske og prinsipielle problemstillinger knyttet til forslaget fra PTC. [redacted]

Samlet sett vurdere Sykehusinnkjøp at hverken avtalestruktur, prisnivå eller den praktiske gjennomføringen er tråd med avtaleverket for alternative prisavtaler. Avtaleforslaget er derfor ikke fremmet for konseptgodkjenning til RHF.

Sykehusinnkjøp har formidlet dette til PTC som har meldt tilbake at det ikke kommer nye/justerte forslag om alternativ prisavtale i denne omgang. De viser i stedet til at det foreligger nye data fra 041-studien og ønsker i stedet en ny metodevurdering basert på nye data. I metodevurderingen skriver SLV at

Designet til den pågåande 041-studien tilseier at denne studien vil kunne tilføre meir informasjon om effekten av ataluren på utfallsmåla som er nytta i 007- og 020-studiane. Studien vil også kunne gi informasjon om behandlingseffekt over ein noko lenger tidsperiode enn i desse studiane. Sidan studien i all hovudsak nyttar dei same utfallsmåla som i 007- og 020-studiane vil resultata frå 041 likevel ikkje løyse problemstillingane knytt til den kliniske relevansen av målingane som er diskutert over.

En ny metodevurdering må ev. bestilles i Bestillerforum. Denne saken vil i så fall få et nytt ID-nummer, og det er derfor hensiktsmessig å fullføre prosessen for denne saken (ID2019_062).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og kostnader, men det er ikke gjort noen beregning av kostnadseffektivitet. Sykehusinnkjøp har beregnet kostnadene ved behandling med Translarna, se tabellen i avsnittet over.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering av budsjettkonsekvenser basert på historiske data på forskriving av ataluren. SLV skriver:
Fram til 2019 var forskriving av ataluren på blå resept, mens forskriving dei siste to åra har vore på H-resept. Tabell 10 viser tal frå Farmalogg over reelle kostnader for ataluren den siste femårsperioden. I tabellen har vi også inkludert kor mange brukarar det har vore årleg basert på tal frå Helfo.

Tabell 10. Reell bruk og omsetjing av ataluren i perioden 2016-2020. Tal frå Farmalogg/Helfo

År	Tal på brukarar	Årleg omsetjing	Tal selde pakningar
2016	[redacted]	kr 11 035 362	130
2017		kr 14 057 922	158
2018		kr 14 091 163	169
2019		kr 13 775 243	193
2020		kr 17 662 156	246

SLV skriver i metodevurderingen at *Basert på data og føresetnader har det blitt estimert at å behandle med ataluren vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 13-40 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, avhengig av om bruken blir avgrensa til berre ambulatoriske pasientar eller om bruken også vil fortsette inn i den ikkje ambulatoriske fasen.*

Dersom en legger til grunn at i snitt 4 pasienter til enhver tid vil være aktuelle for behandling med ataluren i norsk klinisk praksis, vil man for pasienter som er hhv. 20 og 40 kg få følgende utgifter:

Maks AUP for alle pasienter: 12,2-24,4 mill. kroner (20-40 kg kroppsvekt per pasient)

LIS-AUP for alle pasienter: [redacted] (20-40 kg kroppsvekt).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet er det eneste behandlingsalternativet for denne tilstanden. Sykehusinnkjøp er kjent med at det pågår en fase 3-studie for genterapi mot Duchennes muskeldystrofi. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04281485.

Informasjon om refusjon av ataluren (Translarna) i andre land

Sverige: NT-rådet ga 01.07.2022 følgende anbefaling:

- *att avstå från nyinsättning och generell användning av Translarna vid behandling av Duchennes muskeldystrofi*
- *att utsättning och eventuell fortsatt behandling av individuella fall diskuteras i det behandlingsråd som NT-rådet har för avsikt att bilda*

https://www.janusinfo.se/download/18.1d01de9d181a12740dfb1c6e/1656670828533/Translarna-220701.pdf

Danmark: Medicinrådet ga 12.12.2018 følgende anbefaling:

Medicinrådet anbefaler ikke ataluren som mulig standardbehandling til gående patienter i alderen 5 år og derover med Duchennes muskeldystrofi forårsaget af en nonsensmutation i dystrofingenet. Medicinrådet har vurderet, at ataluren har ingen klinisk merværdi sammenlignet med placebo. Medicinrådet kan derfor ikke anbefale ataluren som mulig standardbehandling uanset pris.

https://medicinraadet.dk/media/1fadhvek/medicinraadets-anbefaling-af-ataluren-til-duchennes-muskeldystrofi-vers-10_adlegacy.pdf

Skottland (SMC) ga 11. April 2016 følgende anbefaling:

Following a full submission considered under the ultra-orphan process ataluren (Translarna®) is not recommended for use within NHS Scotland.

Indication under review: Treatment of Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene, in ambulatory patients aged 5 years and older. In a phase IIb, randomised, double-blind study the absolute difference in mean change in 6-minute walking distance from baseline to week 48 for ataluren 40mg/kg/day compared to placebo was 30 metres in the intent-to-treat analysis. The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC. This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ataluren-translarna-fullsubmission-113116/

England (NICE/NHS) ga 20. juli 2016 følgende anbefaling:

Ataluren, within its marketing authorisation, is recommended for treating Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene in people aged 5 years and older who can walk, only when:

- *the company provides ataluren with the discount agreed in the patient access scheme*
- *the conditions under which ataluren is made available are set out in the managed access agreement between the company and NHS England, which should include the conditions set out in sections 5.12–5.15 and 5.23 of this guidance.*

Senere har NICE oppdatert saken med følgende informasjon:

The managed access agreement for ataluren has been extended from July 2021 to January 2023. This means that PTC Therapeutics will have more data to submit to NICE as part of the review of ataluren. NICE will complete the review before January 2023, which will determine how ataluren will be commissioned when the managed access agreement ends.

Oppsummering

Sykehusinnkjøp vurderer at hverken avtalestruktur, prisnivå eller den praktiske gjennomføringen er i tråd med avtaleverket for alternative prisavtaler. Saken er derfor ikke fremmet for konseptgodkjenning hos RHF. PTC Therapeutics har formidlet at det ikke kommer nye forslag om alternativ prisavtale i denne omgang. De viser i stedet til at det foreligger nye data fra 041-studien og ønsker i stedet en ny metodevurdering basert på nye data. En ny metodevurdering må ev. bestilles i Bestillerforum. Denne saken vil i så fall få et nytt ID-nummer.

Dersom Translarna blir innført i møtet i Beslutningsforum 29. august kan ny pris gjelde fra 1. oktober.

Asbjørn Mack

Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen

Avdelingsleder

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	23.04.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10.02.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	05.07.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	11.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	547 dager hvorav 362 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 185 dager.	

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 103 – 2022 ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) - Revurdering

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) - Revurdering*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Guselkumab (Tremfya) innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Guselkumab (Tremfya) skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra anbudsstart 01.02.2023.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) - Revurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 22.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at guselkumab (Tremfya) innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Guselkumab (Tremfya) skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra anbudsstart 01.02.2023.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har tidligere gjennomført en forenklet metodevurdering av legemidlet guselkumab (Tremfya) i henhold til bestilling *ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt (PsA) som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).* Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Tremfya med utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag og godkjent preparatomtale.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Det ble fattet følgende beslutning i Beslutningsforum for nye metoder den 27.09.2021:

1. *Guselkumab (Tremfya) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).*
2. *Prisen er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativer.*

Sykehusinnkjøp har mottatt et nytt pristilbud, og utarbeidet et prisnotat. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra tidligere metodevurdering

Om sykdommen

Psoriasisartritt er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. Prevalensen for psoriasisartritt i Norge er ca. 0,1–0,2 % som tilsvarer ca. 5 000-11 000 pasienter og er like vanlig hos kvinner som hos menn. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år. Det finnes flere varianter av psoriasisartritt. En variant minner om revmatoid artritt, en annen variant gir symptomer og funn som ligner på ankyloserende spondyloartritt (AS, Bekhterevs sykdom). Psoriasisartritt utvikles oftest over mange år med leddsmerter, hevelse, ømhet og bevegelsesinnskrenkning i de angrepne leddene. Psoriasisartritt er en livslang residiverende tilstand der alvorlighetsgraden varierer over tid, og prognosen er avhengig av type. Ved affeksjon av få ledd er forløpet ofte mildt. Ved affeksjon av mange ledd, og høy inflammasjonsaktivitet, kan det utvikles ledd-destruksjoner, feilstillinger, og betydelig påvirkning på funksjonsnivå og livskvalitet. Det er ingen klar sammenheng mellom alvorlighetsgraden av psoriasis og graden av eventuell leddaffeksjon.

Alvorlighet og prognosetap

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke beregnet absolutt prognosetap.

Pasientgrunnlag i Norge

Janssen-Cilag antar at maksimum 200 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med guselkumab i løpet av de første 5 årene i bruk, og de antar at det vil være særlig aktuelt for en subpopulasjon av psoriasisartritt-pasienter med aktiv moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Legemiddelverket har ikke vurdert det estimerte pasientgrunnlaget.

Behandling med guselkumab (Tremfya)

Indikasjon

Guselkumab alene eller i kombinasjon med metotreksat, er indisert til behandling av aktiv psoriasis-artritt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med DMARDs.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er en interleukinhemmer (humant IgG1λ), et monoklonalt antistoff som binder selektivt til interleukin-23-proteinet og blokkerer interleukin-23-mediert signaloverføring, aktivering og cytokinkaskader som vanligvis bidrar til inflammatoriske sykdommer som for eksempel psoriasisartritt.

Dosering

Den anbefalte dosen av guselkumab er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke. Hos pasienter med høy risiko for leddskade basert på klinisk vurdering, kan en dose på 100 mg hver 4. uke vurderes.

Bivirkninger
De vanligste rapporterte bivirkningene med guselkumab er hodepine, diaré, leddsmerter, reaksjoner på stikkstedet, luftveisinfeksjoner og økte transaminaser.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Tremfya.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Behandling av psoriasisartritt er omtalt i legeforeningens nasjonale veileder i revmatologi. Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler er førstevalg ved behov for symptomlindrende behandling. Steroidinjeksjoner er indisert ved mono-/oligoartritt, som tilleggsbehandling av polyartritt samt ved entesitt og daktylitt. Konvensjonelle syntetiske DMARDs er indisert ved perifer artritt, særlig ved mange affiserte ledd, forhøyet SR/CRP, daktylitt samt ved påvist leddskade. Metotreksat er førstevalg. Alternativer er leflunomid og sulfasalazin. Ved inadekvat respons etter 3-6 måneder på minst ett syntetisk DMARD bør tilleggsbehandling med biologisk DMARDs vurderes. Tumornekrosefaktor-α (TNF-α)-hemmer er førstevalg. Dersom TNF-α-hemmer er kontraindisert eller ikke ønskelig, er det aktuelt med sekukinumab som hemmer interleukin (IL)-17, iksekizumab som hemmer IL-17A eller ustekinumab som hemmer IL-12/23.

Effektdokumentasjon
Effekten av guselkumab ved psoriasisartritt er dokumentert gjennom to kliniske studier (DISCOVER-1 og DISCOVER-2) hvor guselkumab er sammenlignet med placebo. ACR20[1]-respons i uke 24 ble oppnådd hos 59 %, 52 % og 22 % av pasientene i gruppene som ble behandlet med henholdsvis guselkumab 100 mg hver 4. uke, guselkumab hver 8. uke og placebo i DISCOVER 1. ACR20-respons i uke 24 ble oppnådd hos 64 %, 64 % og 33 % av pasientene i gruppene som ble behandlet med henholdsvis guselkumab 100 mg hver 4. uke, guselkumab hver 8. uke og placebo i DISCOVER 2. Guselkumab forbedret hudsykdommen og den fysiske funksjonen betydelig sammenlignet med placebo i begge studiene.

Pristilbud
Jansen Cilag har 20.06.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
156014	Tremfya, ferdigfylt penn, 100 mg	27 652,60 NOK	[redacted]
397266	Tremfya, ferdigfylt sprøyte, 100 mg	27 652,90 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en gjennomsnittlig årskostnad av år 1 og 2 på [redacted] med tilbudt LIS-AUP, og 186 591 NOK med maks AUP. Årskostnad er beregnet med dosering 100 mg som subkutan injeksjon i uke 0 og 4, deretter hver 8. uke i henhold til SPC. Gjennomsnittlig månedskostnaden for guselkumab (Tremfya) er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet
Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med guselkumab (Tremfya) er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med guselkumab (Tremfya) som kan rettferdiggjøre at guselkumab (Tremfya) kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved behandling av aktiv psoriasisartritt. I tabellen under er oppdaterte behandlingskostnader ved bruk av guselkumab (Tremfya) sammenlignet med andre legemidler basert på anbudspris i LIS2206b TNF BIO.

Legemiddelkostnad for guselkumab (Tremfya) basert på nytt pristilbud 20.06.2022:

[1] American College of Rheumatology, ≥ 20 %/50%/70% forbedring

Virkestoff	Varenavn	Totalkostnad år 1+2
Guselkumab	Tremfya	[redacted]

Legemiddelkostnad psoriasisartritt basert på anbudspriser i LIS TNF/BIO 2206b:

Virkestoff	Varenavn	Totalkostnad år 1+2
Adalimumab	Imraldi	[redacted]
Etanercept	Erelzi (50 mg én gang per uke)	[redacted]
Etanercept	Erelzi (25 mg to ganger per uke)	[redacted]
Infliksimab	Zessly	[redacted]
Tofacitinib	Xeljanz	[redacted]
Sekukinumab	Cosentyx	[redacted]
Upadacitinib	Rinvoq	[redacted]
Iksekizumab	Taltz	[redacted]
Certolizumab	Cimzia	[redacted]
Sekukinumab	Cosentyx	[redacted]
Ustekinumab	Stelara	[redacted]
Golimumab	Simponi (kroppsvekt < 100 kg)	[redacted]
Golimumab	Simponi (kroppsvekt > 100 kg)	[redacted]

Interleukinhemmerne iksekizumab og sekukinumab er tidligere besluttet innført av Beslutningsforum for Nye Metoder til behandling av psoriasisartitt. [redacted]

Budsjettkonsekvenser
Det forventes ikke opptak av nye pasienter ved en eventuell innføring av guselkumab (Tremfya). Bruk vil være avhengig av plassering i anbefalinger.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom guselkumab (Tremfya) blir besluttet innført av Beslutningsforum 29. august kan legemidlet inngå i LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Informasjon om refusjon i andre land
Sverige: Ingen informasjon tilgjengelig.

Danmark: Metoden er ikke innført, 23. august 2021 *Medicinrådet anbefaler ikke guselkumab til patienter med psoriasisartrit. Medicinrådet anbefaler ikke guselkumab, fordi det er et dårligere lægemiddel end den behandling, patienterne får i dag. Guselkumab er mindre effektivt til at forhindre kroniske skader i leddene samt kontrollere patienternes sygdomsaktivitet end nuværende standardbehandling. Medicinrådet kan derfor ikke anbefale guselkumab som mulig standardbehandling uanset pris.*

Skottland (SMC): Metoden er innført, 09. august 2021 *Guselkumab (Tremfya®) is accepted for restricted use within NHSScotland. […] alone or in combination with methotrexate (MTX) for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy.*

England (NICE/NHS): Metoden er innført, 30. juni 2021 *Guselkumab, alone or with methotrexate, is recommended as an option for treating active psoriatic arthritis in adults whose disease has not responded well enough to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or who cannot tolerate them, only if they have:*

- *Peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints*

- *Moderate to severe psoriasis (a body surface area of at least 3% affected by plaque psoriasis and a Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score greater than 10)*
- *Had 2 conventional DMARDs and at least 1 biological DMARD*

Vurdering fra fagdirektørene
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, tidligere metodevurdering utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Psoriasisartritt er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. Psoriasisartritt utvikles oftest over mange år med leddsmerter, hevelse, ømhet og bevegelsesinnskrenkning i de angrepne leddene. Psoriasisartritt er en livslang residiverende tilstand der alvorlighetsgraden varierer over tid, og prognosen er avhengig av type.

Guselkumab er en interleukinhemmer, til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. Effekten av guselkumab ved psoriasisartritt er dokumentert gjennom to kliniske studier hvor guselkumab er sammenlignet med placebo. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere om det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med guselkumab som kan rettferdiggjøre at guselkumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved behandling av aktiv psoriasisartritt.

[redacted]

Fagdirektørene anbefaler at guselkumab (Tremfya) innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Guselkumab (Tremfya) skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra anbudsstart 01.02.2023.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport: ID2019_140_Guselkumab_Tremfya_ aktiv psoriasisartritt - hurtigmetodevurdering - kun offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.12.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27.01.2020
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09 .2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.09.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	20.06.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	03.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	309 dager hvorav 267 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 45 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	04.08.22
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	n.a.
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	29.08.22

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 04. august 2022

ID2019_140: Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdoms-modifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 27.04.21 der Legemiddelverket har oppsummert (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av guselkumab (Tremfya) i henhold til bestilling (ID2019_140) og godkjent preparatomtale.

> *Indikasjonen PsA har allerede en etablert behandlingspraksis hvor det foreligger en eller flere metodevurderinger og det er god kjennskap til virkningsmekanismene. Janssen-Cilag har ikke dokumentert mereffekt av guselkumab til behandling av PsA. Det er etablert konkurranse på markedet.* […] *I Løp A oppsummeres klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med guselkumab. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert relativ effekt til andre DMARDs eller resultater fra presentert nettverksmetaanalyse i dokumentasjon innlevert av Jansen-Cilag, i denne forenklede metodevurderingen. Legemiddelverket har derfor heller ikke gjort en vurdering av beregnet prognosetap fra Janssen-Cilag eller utført beregninger av alvorlighetsgrad.*

Videre vises det til beslutning i Beslutningsforum 27.09.2021:

1. *Guselkumab (Tremfya) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).*
2. *Prisen er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativer.*

Jansen Cilag har inngitt et nytt pristilbud 20.06.2022, som gir grunnlag for ny vurdering i Beslutningsforum.

Pristilbud

Jansen Cilag har 20.06.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
156014	Tremfya, ferdigfylt penn, 100 mg	27 652,60 NOK	[redacted]
397266	Tremfya, ferdigfylt sprøyte, 100 mg	27 652,90 NOK	

Dette tilsvarer en gjennomsnittlig årskostnad av år 1 og 2 på [redacted] med tilbudt LIS-AUP, og 186 591 NOK med maks AUP. Årskostnad er beregnet med dosering 100 mg som subkutan injeksjon uke 0 og 4, deretter hver 8. uke i henhold til SPC. Gjennomsnittlig månedskostnaden for guselkumab (Tremfya) er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med guselkumab (Tremfya) er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med guselkumab (Tremfya) som kan rettferdiggjøre at guselkumab (Tremfya) kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved behandling av aktiv psoriasisartritt. I tabellen under er oppdaterte behandlingskostnader ved bruk av guselkumab (Tremfya) sammenlignet med andre legemidlert basert på anbudspris i LIS2206b TNF BIO.

Legemiddelkostnad for guselkumab (Tremfya) basert på nytt pristilbud 20.06.2022:

Virkestoff	Varenavn	Totalkostnad år 1+2
Guselkumab	Tremfya	[redacted]

Legemiddelkostnad psoriasisartritt basert på anbudspriser i LIS TNF/BIO 2206b:

Virkestoff	Varenavn	Totalkostnad år 1+2
Adalimumab	Imraldi	[redacted]
Etanercept	Erelzi (50 mg én gang per uke)	
Etanercept	Erelzi (25 mg to ganger per uke)	
Infliksimab	Zessly	
Tofacitinib	Xeljanz	
Sekukinumab	Cosentyx	
Upadacitinib	Rinvoq	
Iksekizumab	Taltz	
Certolizumab	Cimzia	
Sekukinumab	Cosentyx	
Ustekinumab	Stelara	
Golimumab	Simponi (kroppsvekt < 100 kg)	
Golimumab	Simponi (kroppsvekt > 100 kg)	

Budsjettkonsekvenser

Det forventes ikke opptak av nye pasienter ved en eventuell innføring av guselkumab (Tremfya). Bruk vil være avhengig av plassering i anbefalinger.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom guselkumab (Tremfya) blir besluttet innført av Beslutningsforum 29. august kan legemidlet inngå i LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av guselkumab (Tremfya) i andre land:

Sverige: Ingen informasjon tilgjengelig.

Danmark: Metoden er ikke innført, 23. august 2021

> *Medicinrådet anbefaler ikke guselkumab til patienter med psoriasisartrit. Medicinrådet anbefaler ikke guselkumab, fordi det er et dårligere lægemiddel end den behandling, patienterne får i dag. Guselkumab er mindre effektivt til at forhindre kroniske skader i leddene samt kontrollere patienternes sygdomsaktivitet end nuværende standardbehandling. Medicinrådet kan derfor ikke anbefale guselkumab som mulig standardbehandling uanset pris.*

Skottland (SMC): Metoden er innført, 09. august 2021

> *Guselkumab (Tremfya®) is accepted for restricted use within NHSScotland. […] alone or in combination with methotrexate (MTX) for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy.*

England (NICE/NHS): Metoden er innført, 30. juni 2021

> *Guselkumab, alone or with methotrexate, is recommended as an option for treating active psoriatic arthritis in adults whose disease has not responded well enough to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or who cannot tolerate them, only if they have:*
>
> - *Peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints*
> - *Moderate to severe psoriasis (a body surface area of at least 3% affected by plaque psoriasis and a Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score greater than 10)*
> - *Had 2 conventional DMARDs and at least 1 biological DMARD*

Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert den innsendte dokumentasjonen og konkludert at det ikke er grunnlag som kan rettferdiggjøre at guselkumab (Tremfya) kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved behandling av aktiv psoriasisartritt. [redacted]

[redacted] Dersom Beslutningsforum beslutter å innføre guselkumab (Tremfya) vil det kunne tas i bruk i anbudskonkurranse LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	Ikke tilgjengelig.	Negativ beslutning i Beslutningsforum: 27.09.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.09.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.06.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	03.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	309 dager hvorav 267 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 45 dager.	

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 104 – 2022 ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling - Revurdering

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling - Revurdering*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Guselkumab (Tremfya) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Guselkumab (Tremfya) skal inngå i LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling - Revurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 22.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at guselkumab (Tremfya) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Guselkumab (Tremfya) skal inngå i LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har tidligere gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert om klinisk effekt og sikkerhet av guselkumab (Tremfya) er sammenlignbar med andre biologiske legemidler til behandling av psoriasis, i henhold til bestilling *ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tok utgangspunkt i dokumentasjon fra Janssen-Cilag.

Det vises til følgende beslutning, fattet i Beslutningsforum 14.05.2018:
Guselkumab (Tremfya) innføres ikke nå til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudsprosessen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder, når denne er gjennomført.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

I interregionalt fagdirektørmøte 26.08.2019, etter at Jansen Cilag leverte pristilbud på guselkumab (Tremfya) i tredje omgang, ble det besluttet "*at det ikke var grunnlag for å fremme saken for Beslutningsforum".*

Jansen Cilag har inngitt et nytt pristilbud 20.06.2022, som gir grunnlag for ny vurdering i Beslutningsforum.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Kort oppsummering fra tidligere metodevurdering

Om sykdommen

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon eller legemidler kan utløse sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress. Det anslås at psoriasis forekommer hos omtrent 2 % av befolkningen.

Alvorlighet og prognosetap

Det er ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 1500-2500 pasienter er aktuelle for behandling med biologiske legemidler for plakkpsoriasis hvert år i Norge (2018).

Behandling med guselkumab (Tremfya)

Indikasjon

Guselkumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et monoklonalt antistoff, som virker ved å binde seg til proteinet interleukin-23, og dermed hindre det fra å utøve sin aktivitet. Interleukin-23 er et signalstoff som kontrollerer vekst og modning av noen typer T-celler som er involvert i betennelsesprosesser som danner plakkpsoriasis. Ved å hemme interleukin-23, reduserer guselkumab betennelsen og symptomene som assosiert med sykdommen.

Dosering

Anbefalt dose er 100 mg som subkutan injeksjon i uke 0 og 4, etterfulgt av vedlikeholdsdose hver 8. uke. Seponering bør vurderes ved manglende respons etter 16 uker.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er infeksjoner i nese og hals, og reaksjoner på injeksjonsstedet.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Tremfya.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Tidligere retningslinjer stilte følgende krav til sykdomsaktivitet ved plakkpsoriasis: PASI[1]

[1] Psoriasis Area Severity Index: et mål på alvorlighetsgraden av psoriasis. Resulterer i en skår fra 0 (ingen sykdom) til 72 (maksimal sykdom). Skår ≥10 indikerer vanligvis alvorlig sykdom

>10, BSA[2] >10 %, DLQI[3] >10 og aktiv psoriasis i minst 6 måneder for å være aktuell for behandling med biologiske legemidler. Pasientene skulle i tillegg tidligere ha fått fototerapi, minst 3 måneders behandling med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat i adekvat dose før de kunne få biologiske legemidler.

Komparator

Legemiddelverket mener at alle de biologiske legemidler som er godkjent til behandling av psoriasis er å anse som relevante alternativer (komparator) til guselkumab. Siden det foreligger direkte sammenlignende studier mellom guselkumab og adalimumab, vil adalimumab bli brukt som hovedkomparator i den videre analysen.

Effektdokumentasjon

Den kliniske effekten og sikkerheten av guselkumab er dokumentert gjennom de to dobbel-blindete, randomiserte, kontrollerte fase III-studiene VOYAGE I og VOYAGE II. Studiepopulasjonene og komparator anses som relevante i forhold til norsk klinisk praksis. Guselkumab ble i studiene administrert i henhold til godkjent preparatomtale. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av guselkumab er minst like god som annen etablert biologisk behandling, med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet hos pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Effekten er dokumentert i inntil 48 uker etter oppstart med behandling. Den kliniske effekten som ble observert i studiene ble også gjenspeilet i forbedret helserelatert livskvalitet blant studiepopulasjonen, målt ved sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallsmål. Guselkumab (Tremfya) er generelt godt tolerert, med en bivirkningsprofil som ikke er vesentlig forskjellig fra adalimumab.

Helseøkonomi

Pristilbud

Jansen Cilag har 20.06.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
156014	Tremfya, ferdigfylt penn, 100 mg	27 652,60 NOK	[redacted]
397266	Tremfya, ferdigfylt sprøyte, 100 mg	27 652,90 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en gjennomsnittlig årskostnad av år 1 og 2 på [redacted] med tilbudt LIS-AUP, og 186 5901 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg subcutant i uke 0 og 4, deretter hver 8. uke i henhold til SPC. Gjennomsnittlig månedskostnad for guselkumab (Tremfya) er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med guselkumab (Tremfya) er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig til å dokumentere at effekten av guselkumab (Tremfya) er minst like god som annen etablert biologisk behandling for pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

LIS TNF/BIO anbudet

Det ble mottatt tilbud på guselkumab (Tremfya) i forbindelse med anbudskonkurransen LIS2306b. Med bakgrunn i forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket, kan guselkumab (Tremfya) tas i bruk til plakkpsoriasis dersom kostnadene ikke er vesentlig høyere enn andre legemidler til samme

[2] Body Surface Area: Prosentandel av hudens overflate som er affisert av psoriasis. Skår ≥10 % indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

[3] Dermatology Life Quality Index: Spørreskjema om hvordan pasienten opplever sykdommens innvirkning på helserelatert livskvalitet. Resulterer i en skår fra 0 (ingen innvirkning) til 30 (ekstremt stor innvirkning). Skår ≥10 indikerer moderat-til-alvorlig sykdom

indikasjon. I tabellen under er oppdaterte behandlingskostnader ved bruk av guselkumab (Tremfya) sammenlignet med andre legemidler til samme indikasjon basert på anbudspris i LIS2206b TNF BIO. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP inkl. Mva.

Legemiddelkostnad for guselkumab (Tremfya) basert på nytt pristilbud 20.06.2022:

Virkestoff	Varenavn	Totalkostnad år 1+2
Guselkumab	Tremfya	[redacted]

Legemiddelkostnad for behandling av psoriasis basert på anbudspriser i LIS TNF/BIO 2206b:

Virkestoff	Varenavn	Totalkostnad år 1+2
Adalimumab	Imraldi	[redacted]
Etanercept	Erelzi (50 mg én gang per uke)	[redacted]
Etanercept	Erelzi (25 mg to ganger per uke)	[redacted]
Etanercept	Erelzi (50 mg to ganger per uke i 12 uker, deretter 50 mg én gang per uke)	[redacted]
Infliksimab	Zessly	[redacted]
Etanercept	Erelzi (50 mg to ganger per uke i 12 uker, deretter 25 mg to ganger per uke)	[redacted]
Brodalumab	Kyntheum	[redacted]
Iksekizumab	Taltz	[redacted]
Certolizumab	Cimzia	[redacted]
Risankizumab	Skyrizi	[redacted]
Sekukinumab	Cosentyx	[redacted]
Ustekinumab	Stelara	[redacted]

Interleukinhemmerne brodalumab, iksekizumab, risankizumab og sekukinumab er tidligere besluttet innført av Beslutningsforum til behandling av moderat til alvorlig plakk-psoriasis. [redacted]

Budsjettkonsekvenser

Det forventes ikke opptak av nye pasienter ved en eventuell innføring av guselkumab (Tremfya). Bruken, og dermed budsjettkonsekvensene, vil være avhengig av plassering i anbefalingene og hvilken behandling som fortrenges dersom guselkumab (Tremfya) blir besluttet innført.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom guselkumab (Tremfya) blir besluttet innført av Beslutningsforum 29. august kan legemidlet inngå i LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Ingen informasjon tilgjengelig.

Danmark: Metoden er innført, 15.03.2018 *Medicinrådet anbefaler guselkumab som mulig standardbehandling til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.*

Skottland (SMC): Metoden er innført, 11.06.2018 *Guselkumab (Tremfya®) is accepted for restricted use within NHS Scotland.*

England (NICE/NHS): Metoden er innført, 13.06.2018 *Guselkumab is proposed as an alternative to other biological therapies already recommended by NICE for treating severe plaque psoriasis in*

adults. Evidence from clinical trials and indirect comparisons show that guselkumab is more effective than TNF-alpha inhibitors (that is, adalimumab, etanercept and infliximab) and ustekinumab. It also suggests that guselkumab is likely to provide similar health benefits to ixekizumab and secukinumab. For the cost comparison, it is appropriate to compare guselkumab with ixekizumab and secukinumab. Taking into account how many people continue treatment (which affects the cost to the NHS), guselkumab provides similar health benefits to ixekizumab and secukinumab at a similar or lower cost. It is therefore recommended as an option for treating plaque psoriasis in the NHS.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Det anslås at psoriasis forekommer hos omtrent 2 % av befolkningen.

Guselkumab (Tremfya) er en interleukinhemmer, som er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Legemiddelverket har vurdert at guselkumab (Tremfya) har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av plakkpsoriasis. Det er ikke vurdert om behandling med guselkumab (Tremfya) er kostnadseffektiv, men behandling med dette legemidlet kan anses som kostnadseffektivt dersom prisnivået er på linje med allerede innførte faglige likeverdige alternativer. [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at guselkumab (Tremfya) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Guselkumab (Tremfya) skal inngå i LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport Guselkumab - hurtigmetode.pdf (nyemetoder.no)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.06.2017
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21.08.2017
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	14.05.2018
Siste beslutning i interregionalt fagdirektørmøte	26.08.2019
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.08.2019
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	20.06.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	04.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	1072 dager hvorav 1030 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 45 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	04.08.22
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	n.a.
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	29.08.22

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 04. august 2022

ID2017_065: Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Bakgrunn

Sykehusinnkjøp viser til hurtig metodevurdering datert 19.04.2018, der Legemiddelverket vurderte at guselkumab (Tremfya) har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av plakkpsoriasis. Det er ikke vurdert om behandling med guselkumab (Tremfya) er kostnadseffektiv.

Videre vises det til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 26.08.2019, etter at Jansen Cilag leverte pristilbud på guselkumab (Tremfya) i tredje omgang:

> *Firmaet har gitt et nytt pristilbud, men det er ikke grunnlag for å fremme saken for Beslutningsforum.*

Jansen Cilag har inngitt et nytt pristilbud 20.06.2022, som gir grunnlag for ny vurdering i Beslutningsforum.

Pristilbud

Jansen Cilag har 20.06.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
156014	Tremfya, ferdigfylt penn, 100 mg	27 652,60 NOK	[redacted]
397266	Tremfya, ferdigfylt sprøyte, 100 mg	27 652,90 NOK	

Dette tilsvarer en gjennomsnittlig årskostnad av år 1 og 2 på [redacted] med tilbudt LIS-AUP, og 186 5901 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg s.c. uke 0 og 4, deretter hver 8. uke i henhold til SPC. Gjennomsnittlig månedskostnad for guselkumab (Tremfya) er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med guselkumab (Tremfya) er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig til å dokumentere at effekten av guselkumab (Tremfya) er minst like god som annen etablert biologisk behandling for pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Guselkumab (Tremfya) er generelt godt tolerert, med en bivirkningsprofil som ikke er vesentlig forskjellig fra adalimumab.

LIS TNF/BIO anbudet

Det ble mottatt tilbud på guselkumab (Tremfya) i forbindelse med anbudskonkurransen LIS2306b. Med bakgrunn i forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket, kan guselkumab (Tremfya) tas i bruk til plakkpsoriasis dersom kostnadene ikke er vesentlig høyere enn andre legemidler til samme indikasjon. I tabellen under er oppdaterte behandlingskostnader ved bruk av guselkumab (Tremfya) sammenlignet med andre legemidler til samme indikasjon basert på anbudspris i LIS2206b TNF BIO. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP inkl mva?

Legemiddelkostnad for guselkumab (Tremfya) basert på nytt pristilbud 20.06.2022:

Virkestoff	Varenavn	Totalkostnad år 1+2
Guselkumab	Tremfya	[redacted]

Legemiddelkostnad for behandling av psoriasis basert på anbudspriser i LIS TNF/BIO 2206b:

Virkestoff	Varenavn	Totalkostnad år 1+2
Adalimumab	Imraldi	[redacted]
Etanercept	Erelzi (50 mg én gang per uke)	
Etanercept	Erelzi (25 mg to ganger per uke)	
Etanercept	Erelzi (50 mg to ganger per uke i 12 uker, deretter 50 mg én gang per uke)	
Infliksimab	Zessly	
Etanercept	Erelzi (50 mg to ganger per uke i 12 uker, deretter 25 mg to ganger per uke)	
Brodalumab	Kyntheum	
Iksekizumab	Taltz	
Certolizumab	Cimzia	
Risankizumab	Skyrizi	
Sekukinumab	Cosentyx	
Ustekinumab	Stelara	

Budsjettkonsekvenser

Det forventes ikke opptak av nye pasienter ved en eventuell innføring av guselkumab (Tremfya). Bruken, og dermed budsjettkonsekvensene, vil være avhengig av plassering i anbefalingene og hvilken behandling som fortrenges dersom guselkumab (Tremfya) blir besluttet innført.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom guselkumab (Tremfya) blir besluttet innført av Beslutningsforum 29. august kan legemidlet inngå i LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av guselkumab (Tremfya) i andre land

Sverige: Ingen informasjon tilgjengelig.

Danmark: Metoden er innført, 15.03.2018

> *Medicinrådet anbefaler guselkumab som mulig standardbehandling til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.*

Skottland (SMC): Metoden er innført, 11.06.2018

> *Guselkumab (Tremfya®) is accepted for restricted use within NHSScotland.*

England (NICE/NHS): Metoden er innført, 13.06.2018

> *Guselkumab is proposed as an alternative to other biological therapies already recommended by NICE for treating severe plaque psoriasis in adults. Evidence from clinical trials and indirect comparisons show that guselkumab is more effective than TNF-alpha inhibitors (that is, adalimumab, etanercept and infliximab) and ustekinumab. It also suggests that guselkumab is likely to provide similar health benefits to ixekizumab and secukinumab. For the cost comparison, it is appropriate to compare guselkumab with ixekizumab and secukinumab. Taking into account how many people continue treatment (which affects the cost to the NHS), guselkumab provides similar health benefits to ixekizumab and secukinumab at a similar or lower cost. It is therefore recommended as an option for treating plaque psoriasis in the NHS.*

Oppsummering

Legemiddelverket har i en tidligere hurtig metodevurdering vurdert effekt og sikkerhet ved behandling av guselkumab (Tremfya). Behandling med dette legemidlet kan anses som kostnadseffektivt dersom prisnivået er på linje med allerede innførte faglige likeverdige alternativer. [redacted] Dersom Beslutningsforum beslutter å innføre guselkumab (Tremfya) vil det kunne tas i bruk i anbudskonkurranse LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n.a.	Siste beslutning i interregionalt fagdirektørmøte: 26.08.2019
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.08.2019	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.06.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	04.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	1072 dager hvorav 1030 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 45 dager.	

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 105 – 2022 ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immun-modulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen – Revurdering

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immun-modulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen - Revurdering*.

<u>Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:</u>
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Belantamabmafodotin (Blenrep) innføres som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et

anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.09.2022.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immun-modulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen - Revurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 18.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immun-modulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at belantamabmafodotin (Blenrep) innføres som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.09.2022.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn
Det vises til sak 076-2022 i Beslutningsforum 20.06.2022, der det ble gjort følgende beslutning:

1. Belantamabmafodotin (Blenrep) innføres ikke som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.
2. Det er ikke dokumentert at belantamabmafodotin (Blenrep) har en klinisk nytte som tilsier at legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre tilgjengelige behandlingsalternativer.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sykehusinnkjøp har gjenopptatt forhandlingene med leverandør og har mottatt et nytt pristilbud som gir grunnlag for en ny vurdering. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon.

Det legges her frem en ny vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Oppsummering fra metodevurderingen og sak 076-2022

Myelomatose er en alvorlig kronisk sykdom som det i dag ikke er mulig å helberede. Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulike forløp. Noen pasienter har tidlig en refraktær og aggressiv sykdom, mens andre kan være tilnærmet sykdomsfrie og uten progresjon i mange år etter første behandling. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose kjennetegnes av mange behandlings-linjer med tidsbegrensede effekter.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men aktuell pasientpopulasjonen med myelomatose har få tilgjengelige effektiv behandlingsalternativer og svært dårlig prognose. Det antas at om lag 25–30 pasienter er aktuelle for behandling med Blenrep hvert år i Norge.

Belantamabmafodotin (Blenrep) består av et monoklonalt antistoff som er festet til et celledrepende (cytotoksisk) molekyl. Antistoffet fester seg til et protein på overflaten til myelomatosecellene og leverer det cytotoksiske molekylet inn i cellen, noe som fører til at cellen dør.

Effekten av Blenrep ble undersøkt i den åpne, fase II-studien DREAMM-2, som er den viktigste studien som lå til grunn for at belantamabmafodotin ble innvilget markedsføringstillatelse av EMA. Det europeiske legemiddelbyrået har vurdert at observert effekt av behandling med Blenrep er av klinisk signifikant størrelse for den aktuelle pasientpopulasjonen, som i dag har få tilgjengelig effektive behandlingsmuligheter og svært dårlig prognose. Studien mangler komparatorarm og det er derfor ikke mulig å tallfeste effektstørrelsen sammenlignet med andre aktuelle behandlingsregimer, og dermed er det ikke mulig å gjøre en kost-per-QALY-analyse.

Blenrep er innvilget en betinget markedsføringstillatelse (MT), som forplikter MT-innehaver GSK til både å levere ytterligere data fra studien DREAMM-2, samt data fra den pågående studien DREAMM-3. Sistnevnte er en randomisert fase III-studie hvor behandling med belantamabmafodotin sammenlignes direkte mot pomalidomid i kombinasjon med deksametason hos voksne pasienter med relapsert/refraktært multippelt myelom i tredje behandlingslinje eller senere. Resultater fra denne studien er forventet innen juli 2024, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i tredje eller senere behandlingslinje for pasienter med refraktær sykdom.

Legemiddelverket har gjort en sammenligning av kostnadene ved Blenrep-behandling og behandling med panobinostat, bortezomib og deksametason (PanVD). Kostnaden for 1 syklus med 3-ukers behandling (legemiddel- og administrasjonskostnader) med tilbudt LIS-pris (uten mva) per 11.05.2022 for Blenrep ble beregnet til [redacted], mens 1 syklus med 3-ukers behandling (legemiddel- og administrasjonskostnader) for PanVD med gjeldende LIS-pris (uten mva) ble beregnet til [redacted] Legemiddelkostnadene for ett års behandling med Blenrep ble beregnet til [redacted] med tilbudt LIS-AUP (inkl mva) per 11.05.2022.

Budsjettkonsekvensene ble beregnet til 47,8 millioner NOK (maks AUP) det første budsjettåret og 18,7 millioner NOK (maks AUP) i det femte budsjettåret. Beregningene er forenklede og usikre. Budsjettkonsekvensene ble ikke beregnet med tilbudt LIS-AUP.

Nytt pristilbud pr 18.07.2022

GlaxoSmithKline AS har 18.7.2022 etter ny prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
175482	Blenrep, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, Styrke: 100 mg	95 882,40 NOK	[redacted]

Månedskostnaden for Blenrep er om lag [redacted] LIS-AUP uten svinn. Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP, og 3 124 784 NOK med Maks-AUP. Til orientering var årskostnad [redacted] med tilbudt LIS-AUP ved vurdering i Beslutningsforum 20.6.2022. Årskostnaden er beregnet uten svinn for en pasient (75 kg) med dosering 2,5 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon hver tredje uke i henhold til SPC. Med svinn er årskostnad for én pasient beregnet til [redacted] med tilbudt LIS-AUP.

I metodevurderingen har Legemiddelverket og GSK benyttet en behandlingslengde på 4,4 sykluser for belantamabmafodotin (tilsvarende gjennomsnittlig antall sykluser fra DREAMM-2) og 4,6 måneder for de øvrige behandlingsregimene (tilsvarende gjennomsnittlig behandlingslengde som i DREAMM-2). Årsaken til diskrepansen mellom gjennomsnittlig antall sykluser (4,4 sykluser, tilsvarende 3,3 måneder) og gjennomsnittlig behandlingslengde (4,6 måneder) fra DREAMM-2 er en følge av behandlingsutsettelser i studien grunnet toksisitet.

Kostnader

Sykehusinnkjøp har oppdatert sammenligning av behandlingskostnader per 3-ukers behandlingssyklus, inkludert administrasjonskostnader, med gjeldende LIS-priser for PanVD og tilbudt LIS-pris per 18.07.2022 for Blenrep:

Pris	Blenrep	PanVD*
Maks AUP uten mva.[#]	148 402 NOK	63 122 NOK
Avtalepris mottatt 18.7.2022 uten mva	[redacted]	[redacted]

[#]fra Legemiddelverkets rapport. *gjeldende LIS-priser Farydak, Dexametason Abcur 4mg tablett, Bortezomib mylan inj subst 3,5mg

Månedskostnaden for Blenrep er [redacted] med tilbudt LIS-AUP inkl mva (uten svinn). 3,3 måneder (gjennomsnittlig antall sykluser fra DREAMM-2) gir da en kostnad på om lag [redacted] med tilbudt LIS-AUP inkl mva (uten svinn) pr pasient.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke utført nye beregninger av budsjettkonsekvenser basert på nytt pristilbud, [redacted] De beregnede budsjettvirkningene ved maksimal AUP er beregnet til 46,5 millioner NOK det første året etter innføring. De beregnede budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det femte året etter innføring er 17,9 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva.).

Legemiddelverket understreker i rapporten at de estimerte budsjettvirkningene er usikre og forenklete. Behandling av tilbakefall ved myelomatose er krevende, og tilpasses den enkelte pasient i et stort antall ulike regimer. Innspillene Legemiddelverket har mottatt fra kliniske eksperter viser i tillegg at det er ulik praksis mellom helseforetakene, som gjør det vanskelig å gi gode anslag på hvordan dagens behandling av den aktuelle pasientpopulasjonen fortoner seg i praksis på landsbasis.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom Beslutningsforum beslutter å ta i bruk belentamabmafodotin (Blenrep) 29.8.2022 kan legemiddelet anvendes til tilbudt avtalepris fra 15.9.2022.

Teclistamab (Tecvayli) fikk positiv opinion i Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 21.07.2022, for behandling av pasienter med relapsert og refraktært myelomatode som har mottatt minst tre tidligere terapier, inkludert ett immunmodulatorisk middel, en proteasomhemmer, og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og vist sykdomsprogresjon. Teclistamab er et bispesifikt antistoff som retter seg mot CD3-reseptoren uttrykt på overflaten av T-celler og B-cellemodningsantigen (BCMA), som uttrykkes på overflaten av maligne multippelt myelom B-celler og derved redirigerer T-celler til myelomatoseceller. På sikt kan de to legemidlene vurderes for om de kan anses faglig likeverdig.

Informasjon om refusjon av belantamabmafodotin (Blenrep) i andre land
Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Blenrep vid multipelt myelom (25.5.2022)[1]

Danmark: ingen informasjon funnet

Skottland (SMC): ingen informasjon funnet

England (NICE/NHS): under vurdering etter hhv 3[2] og 2[3] tidligere terapier

Andre opplysninger
Det er mottatt et innspill fra GSK til Beslutningsforum. Brevet er vedlagt.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Dette er en revurdering av beslutning om ikke innføring av Blenrep i sak 076-2022. Sykehusinnkjøp har gjennomført ny prisforhandling, og GlaxoSmithKline AS har 18.7.2022 tilbudt en ny pris. Sykehusinnkjøp har oppdatert sammenligning av behandlingskostnader per 3-ukers behandlings-syklus, inkludert administrasjonskostnader, med gjeldende LIS-priser for PanVD og tilbudt LIS-pris for Blenrep, de er hhv [redacted] eks mva for PanVD og Blenrep. Prisdifferansen anses nå å være på et [redacted] Det europeiske legemiddelbyrået har vurdert at observert effekt av behandling med Blenrep er av klinisk signifikant størrelse for den aktuelle pasientpopulasjonen, som i dag har få tilgjengelig effektive behandlingsmuligheter og svært dårlig prognose.

---

[1] https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/produktinfo/blenrepbelantamabmafodotin.4.2859d99b17e6d9cce357289e.html
[2] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10568
[3] https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11018

Fagdirektørene anbefaler derfor at belantamabmafodotin (Blenrep) innføres som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.09.2022.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Logg revurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Brev fra GSK med innspill til Beslutningsforum
4. Lenke til sak 076_2022 og rapport Sak 076-2022

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID 2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne med minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.06.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	30.08.2020
Behandlet i Beslutningsforum første gang	20.06.2022
Beslutning i Beslutningsforum – nytt underlag	20.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	18.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	05.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	47 dager hvorav 29 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 18 dager.
Prisnotat mottatt av RHF	05.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	29.08.2022

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 5. august 2022

ID2020_055: Belantamab mafodotin (Blenrep) monoterapi ved multippelt myelom hos voksne med minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og vist sykdomsprogresjon.

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets forenklede metodevurdering av 20.12.2021. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader for belantamabmafodotin som monoterapi for behandling av multippelt myelom i henhold til bestilling.

Basert på innspill fra kliniske eksperter, har Legemiddelverket lagt til grunn panobinostat, bortezomib og deksametason (PanVD) som komparator i metodevurderingen.

Om lag 25–30 pasienter er aktuelle for behandling med Blenrep hvert år i Norge.

Belantamabmafodotin er et antistoff som er konjugert med et cytotoksisk middel, binder seg til celloverflate-BCMA og blir internalisert[1].

Legemiddelverket skriver *«Blenrep er innvilget en betinget markedsføringstillatelse (MT), som forplikter MT-innehaver GSK til å både levere ytterligere data fra studien DREAMM-2, samt data fra den pågående studien DREAMM-3. Sistnevnte er en randomisert fase III-studie hvor behandling med belantamabmafodotin sammenlignes direkte mot pomalidomid i kombinasjon med deksametason hos voksne pasienter med relapsert/refraktært multippelt myelom i tredje behandlingslinje eller senere. Resultater fra denne studien er forventet innen juli 2024, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i tredje eller senere behandlingslinje for pasienter med refraktær sykdom.»*

[1] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_no.pdf

Vi viser til Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (20.06.2022)

1. Belantamabmafodotin (Blenrep) innføres ikke som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.
2. Det er ikke dokumentert at belantamabmafodotin (Blenrep) har en klinisk nytte som tilsier at legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre tilgjengelige behandlingsalternativer.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Pristilbud

GlaxoSmithKline AS har 18.7.2022 etter ny prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
175482	Blenrep, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, Styrke: 100 mg	95 882,40 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP, og 3 124 784 NOK med Maks-AUP. Til orientering var årskostnad [redacted] med tilbudt LIS-AUP ved vurdering i Beslutningsforum 20.6.2022. Årskostnaden er beregnet uten svinn for en pasient (75kg) med dosering 2,5 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon hver tredje uke i henhold til SPC.
Månedskostnaden for Blenrep er om lag [redacted] LIS-AUP uten svinn.
Med svinn er årskostnad for én pasient [redacted] med tilbudt LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport. Legemiddelverket skriver at *Det europeiske legemiddelbyrået har vurdert at observert effekt av behandling med Blenrep er av klinisk signifikant størrelse for den aktuelle pasientpopulasjonen, som i dag har få tilgjengelig effektive behandlingsmuligheter og svært dårlig prognose. Den pivotale studien DREAMM-2 manglet imidlertid komparatorarm, og kan derfor ikke brukes alene til å gi estimater for relativ effekt av behandling med Blenrep sammenlignet med annen behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen.*

Legemiddelverket har sammenlignet behandlingskostnader per pasient per 3-ukers behandlingssyklus (maksimal AUP, uten mva.) ved behandling med Blenrep og PanVD, vi viser til tabell 7 i Legemiddelverkets rapport.

Sykehusinnkjøp har oppdatert sammenligning av behandlingskostnader per 3-ukers behandlingssyklus, inkludert administrasjonskostnader, med gjeldende LIS-priser for PanVD og tilbudt LIS-pris for Blenrep:

Pris	Blenrep	PanVD*
Maks AUP uten mva.[#]	148 402 NOK	63 122 NOK
Avtalepris mottatt 18.7.2022 uten mva	[redacted]	

[#]fra Legemiddelverkets rapport. *gjeldende LIS-priser Farydak, Dexametason Abcur 4mg tablett, Bortezomib mylan inj subst 3,5mg

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, det er ikke utført nye beregninger. Legemiddelverket understreker i rapporten at *de estimerte budsjettvirkningene er usikre og forenklete. Behandling av tilbakefall ved myelomatose er krevende, og tilpasses de enkelte pasient i et stort antall ulike regimer. Innspillene Legemiddelverket har mottatt fra kliniske eksperter viser i tillegg at det er ulik praksis mellom helseforetakene, som gjør det vanskelig å gi gode anslag på hvordan dagens behandling av den aktuelle pasientpopulasjonen fortoner i praksis på landsbasis»*

De beregnede budsjettvirkningene er 46,5 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) det første året etter innføring. Budsjettkonsekvensene reduseres etter det første året som følge av at alle pasienter som har vært klare til å ta behandlingen i bruk umiddelbart har gjort dette, og kun nye pasienter vil motta behandling med Blenrep. De beregnede budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det femte året etter innføring er 17,9 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva.).

I metodevurderingen har Legemiddelverket og GSK benyttet en behandlingslengde på 4,4 sykluser for belantamabmafodotin (tilsvarende gjennomsnittlig antall sykluser fra DREAMM-2) og 4,6 måneder for de øvrige behandlingsregimene (tilsvarende gjennomsnittlig behandlingslengde som i DREAMM-2). Årsaken til diskrepansen mellom gjennomsnittlig antall sykluser (4,4 sykluser, tilsvarende 3,3 måneder) og gjennomsnittlig behandlingslengde (4,6 måneder) fra DREAMM-2 er en følge av behandlingsutsettelser i studien grunnet toksisitet.

Månedskostnaden for Blenrep er [redacted] med tilbudt LIS-AUP inkl mva (uten svinn). 3,3 måneder (gjennomsnittlig antall sykluser fra DREAMM-2) gir da en kostnad på om lag [redacted] med tilbudt LIS-AUP inkl mva (uten svinn) pr pasient.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Beslutningsforum beslutter å ta i bruk belentamabmafodotin (Blenrep) 29.8.2022 kan legemiddelet anvendes til tilbudt avtalepris fra 15.9.2022.
Teclistamab (Tecvayli) fikk positiv opinion i Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 21.7.2022, for behandling av pasienter med relapsert og refraktært myelomatode som har mottatt minst tre tidligere terapier, inkludert ett immunmodulatorisk middel , en proteasomhemmer, og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og vist sykdomsprogresjon. Teclistamab er et bispesifikt antistoff som retter seg mot CD3-reseptoren uttrykt på overflaten av T-celler og B-cellemodningsantigen (BCMA), som uttrykkes på overflaten av maligne multippelt myelom B-celler og derved redirigerer T-celler til myelomatoseceller. Både teclistamab og belantamabmafodotin retter seg mot BCMA, på sikt kan de to vurderes for om de kan anses faglig likeverdig.

Informasjon om refusjon a belantamabmafodotin (Blenrep) i andre land

Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Blenrep vid multipelt myelom (25.5.2022)[2]

[2] https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/produktinfo/blenrepbelantamabmafodotin.4.2859d99b17e6d9cce357289e.html

Danmark: ingen informasjon funnet

Skottland (SMC): ingen informasjon funnet

England (NICE/NHS): under vurdering etter hhv 3[3] og 2[4] tidligere terapier

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har gjennomført ny prisforhandling, og GlaxoSmithKline AS har 18.7.2022 tilbudt en ny pris. Sykehusinnkjøp har oppdatert sammenligning av behandlingskostnader per 3-ukers behandlingssyklus, inkludert administrasjonskostnader, med gjeldende LIS-priser for PanVD og tilbudt LIS-pris for Blenrep, de er hhv [redacted] eks mva for PanVD og Blenrep. Dersom Beslutningsforum beslutter å ta i bruk Blenrep 29.8.2022 kan legemiddelet anvendes til tilbudt avtalepris fra 15.9.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket		Beslutningsforum 20.6.2022 nytt underlag
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.6.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	18.7.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	5.8.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	47 dager hvorav 29 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 18 dager.	

[3] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10568

[4] https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11018

Innspill til Beslutningsforum
ID2020_055 belantamab mafodotin (Blenrep)

GSK takker for muligheten til å gi innspill til møte i Beslutningsforum og ber om at følgende innspill om mereffekt og reelle kostnader tas med i betraktningen ved vurdering av vårt nye pristilbud på Blenrep:

- Blenrep gir betydelig merverdi: Data fra kliniske studier viser en overlevelse på 13,7 måneder[1], noe som langt overstiger forventet overlevelse med dagens tilgjengelige behandlingsalternativer (3-5 mnd)[2], noe som også bekreftes av norske klinikere og reflekteres i nye nasjonale behandlingsretningslinjer. [3]

- «Årskostnaden» slik den presenteres i prisnotatet (3,124 mill. kr)[4] reflekterer ikke reelle årskostnader for en gjennomsnittspasient eller pasientpopulasjonen i sin helhet. De reelle årskostnadene er betydelig lavere grunnet gjennomsnittsbehandlingstid og faktiske dosejusteringer (reflektert i både SPC, studiedata, SLVs metodevurdering og tilbakemelding fra klinikere). [1,2,5]

En antagelse om ingen mereffekt og urealistisk høye årskostnader gir et ubalansert beslutningsgrunnlag og vil kunne føre til feilprioriteringer.

<u>Blenrep gir betydelig medisinsk merverdi og bør prises deretter</u>
Beslutningen fra møtet i Beslutningsforum i juni ser ut til å basere seg på at Blenrep ikke tilfører merverdi sammenlignet med dagens alternativer for den aktuelle populasjonen. Den vurderingen er svært ubalansert og finner ikke støtte hos verken EMAs godkjenning*, rapporten til SLV, det kliniske miljøet eller i nasjonale eller internasjonale behandlingsretningslinjer. At relativ effekt ikke tallfestes er ikke det samme som ingen mereffekt. Det forventningsrette estimatet er at Blenrep gir denne pasientpopulasjonen en betydelig mereffekt sammenlignet med dagens tilgjengelige alternativer. Usikkerheten knytter seg først og fremst til størrelsen på mereffekten, ikke til om det er en mereffekt. Derfor har EMA godkjent medisinen på bakgrunn av fase II data* og fagmiljøet i Norge har allerede anbefalt behandlingen i Handlingsprogrammet.[3,6]

<u>Dagens behandlingsalternativer er lite virkningsfulle med kort forventet gjenværende levetid (3-5 mnd)</u>
Når det gjelder faktisk bruk av panobinostat i norsk klinisk praksis ble det i 2021 totalt solgt 26 kapsler.[7] Hittil i år er det kun solgt 10 kapsler.[7] Med mindre enn 2 sykler forskrevet *totalt* hittil i år (6 kapsler per 3-ukers syklus[8]) kan panobinostat vanskelig anses som en effektiv standardbehandling for disse pasientene. Tilbakemeldingen fra klinikken er at i realiteten forsøkes en rekke ulike alternativer, i mangel på en effektiv tilgjengelig behandling. I SLVs rapport refereres det til tilbakemelding fra klinikere om at dagens behandling for disse pasientene varierer en del, men er uansett lite virkningsfull med kort forventet gjenværende levetid (3-5 mnd).[2]

<u>Reelle årskostnader er betydelig lavere enn i prisnotatet</u>
Den forrige beslutningen ser ut til å basere seg på urealistisk høye årskostnader, da man ikke hensyntar data fra studien eller preparatomtale. I prisnotatet presenteres årlig behandlingskostnad basert på at *sykluskostnaden* multipliseres med 17 sykler (Q3W dosering).[4] Selv om *sykluskostnaden* isolert sett er riktig, representerer en årskostnad basert på 17 sykler et urealistisk bilde av de faktiske årskostnadene ved behandling med Blenrep i klinisk praksis.

---

[1] Lonial et al Cancer 2021; 127(22):4198-4212
[2] Forenklet metodevurdering ID2020_055: Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne med minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen. Vurdering av innsendt dokumentasjon. 20-12-2021. Statens legemiddelverk
[3] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Utgitt 12/2021. Helsedirektoratet.
[4] Prisnotat for Blenrep, publisert 20.06.22, https://nyemetoder.no/metoder/belantamabmafodotin-blenrep
[5] Preparatomtale (SPC) for Blenrep, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_no.pdf
[6] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blenrep
[7] Farmastat salgstall per 26.06.22
[8] Preparatomtale (SPC) for Farydak, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_no.pdf

Innspill til Beslutningsforum
ID2020_055 belantamab mafodotin (Blenrep)

Dette skyldes at doseutsettelser- og reduksjoner er en forventet del av behandlingen, hhv. 54 % og 35 % av pasientene.[1] Doseutsettelser og dosereduksjoner reflekteres både i preparatomtale, de kliniske studiene og i tilbakemeldingene fra klinikere.[1,5] SLV har hensyntatt dette og lagt til grunn gjennomsnittlig antall sykler fra godkjenningsstudien (4,4 sykler) ved beregning av budsjettmessige konsekvenser.[2] Årskostnaden i prisnotatet vil kun gjelde for ytterst få pasienter. *Vi ønsker også å bemerke at pasienter som ikke responderer på behandlingen identifiseres og seponeres etter kun 1-2 sykler—dvs. at sykehusene i praksis kun betaler over tid for pasienter som har respons.*

Vi er ydmyke for at det ikke er praksis å inkludere slike justerte årskostnader eller tilleggsinformasjon i dagens prisnotater og ser at det å gjøre det i dette tilfellet kan utfordre prinsippet om "likebehandling". *Samtidig ønsker vi at Beslutningsforum er inneforstått med at de reelle årlige behandlingskostnadene vil være langt lavere enn det som fremgår av prisnotatet.*

En «naiv» sammenligning mellom Blenreps data og forventet levetid med dagens alternativer tilsier at Blenrep burde kunne prises 2,75 – 4,5 ganger høyere enn dagens alternativer. Det norske fagmiljøet har anbefalt Blenrep som standard femtelinje behandling i Norge basert på forventninger om betydelig mereffekt sammenlignet med dagens alternativer.

Prioriteringskriteriene støtter ikke opp om at et nytt, innovativt og virkningsfullt legemiddel som Blenrep skal prises likt gamle behandlinger som verken brukes eller fungerer.

Vårt nye pristilbud, slik vi ser det, oppfyller prioriteringskriteriene når all relevant informasjon tas med i betraktningene.

Med vennlig hilsen

Marianne Klausen

Marianne Klausen
Head of Market Access

Data og bakgrunn:
Antall behandlingssykluser for totalpopulasjonen i godkjenningsstudien[1]:
- Median antall sykluser: 3.
- Gjennomsnittlig antall sykluser: 4,4.

Antall behandlingssykluser for ikke-respondere:
- Ikke-respondere avslutter behandling etter 1-2 sykluser. Dette er bekreftet av hematologer med klinisk erfaring med Blenrep i Norge.
- Dette gjelder om lag 2/3 av pasientene.[1]

Antall behandlingssykluser for respondere:
- Median varighet av respons: 11 måneder.[1]
- Data fra godkjenningsstudien viser at bivirkninger førte til doseutsettelser hos 54% av pasientene, og dosereduksjoner hos 35% av pasientene. Halvparten hadde en doseutsettelse som varte i 3 eller flere sykler (over 60 dager).[1]
- Bivirkningene var som regel håndterbare og reversible.[1,5,6] Klinisk praksis bekrefter at terskelen er lav for å både utsette og redusere dosen.
- Doseutsettelser og dosereduksjoner er også forventet for pasienter som får god og langvarig respons, og effektdataene i studien baserer seg på faktisk bruk inkl. utsettelser.[1,5]

**This medicine received a conditional marketing authorisation. This was granted in the interest of public health because the medicine addresses an unmet medical need and the benefit of immediate availability outweighs the risk from less comprehensive data than normally required.*

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 106 – 2022 ID2019_056 Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt – presisering av beslutning

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_056 Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt – presisering av beslutning*.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Tilgjengelig dokumentasjon viser liten eller ingen forskjell på vekttap, diabeteskontroll, helserelatert livskvalitet ved bruk av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. Det var heller ikke mulig å fastslå den relative effekten av ulike kirurgiske prosedyrer på risiko for tidlig dødelighet, progresjon av fedme og fedmerelaterte komorbiditeter. Kostnadsforskjellene mellom de ulike kirurgiske prosedyrene som brukes i Norge er ubetydelige. Basert på denne fullstendige metodevurderingen av metodene justerbar gastrisk banding (AGB), gastrisk sleeve (SG), roux-en-y gastrisk bypass (RYGB), distal roux-en-y gastrisk bypass (D-RYGB), en-anastomose gastrisk bypass (OAGB), biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling (BPD-DS) og biliopankreatisk avledning (BPD) kan det ikke gis anbefaling om foretrukket kirurgisk prosedyre ved behandling av sykelig overvekt. Det er behov for mer forskning for å kunne vurdere den relative nytten av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_056 Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt – presisering av beslutning.*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 22.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_056 Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt – presisering av beslutning

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler følgende presisering i beslutningsteksten i sak 047-2022:

Tilgjengelig dokumentasjon viser liten eller ingen forskjell på vekttap, diabeteskontroll, helserelatert livskvalitet ved bruk av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. Det var heller ikke mulig å fastslå den relative effekten av ulike kirurgiske prosedyrer på risiko for tidlig dødelighet, progresjon av fedme og fedmerelaterte komorbiditeter. Kostnadsforskjellene mellom de ulike kirurgiske prosedyrene som brukes i Norge er ubetydelige. Basert på denne fullstendige metodevurderingen av metodene justerbar gastrisk banding (AGB), gastrisk sleeve (SG), roux-en-y gastrisk bypass (RYGB), distal roux-en-y gastrisk bypass (D-RYGB), en-anastomose gastrisk bypass (OAGB), biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling (BPD-DS) og biliopankreatisk avledning (BPD) kan det ikke gis anbefaling om foretrukket kirurgisk prosedyre ved behandling av sykelig overvekt. Det er behov for mer forskning for å kunne vurdere den relative nytten av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.

Bakgrunn
Beslutningsforum behandlet i sitt møte den 25.04.2022, sak 047-2022 - ID2019_056 Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. Beslutningsforum fattet følgende beslutning:
Tilgjengelig dokumentasjon viser liten eller ingen forskjell på vekttap, diabeteskontroll, helserelatert livskvalitet ved bruk av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. Det var heller ikke mulig å fastslå den relative effekten av ulike kirurgiske prosedyrer på risiko for tidlig dødelighet, progresjon av fedme og fedmerelaterte komorbiditeter. Kostnadsforskjellene mellom de ulike kirurgiske prosedyrene

som brukes i Norge er ubetydelige. Basert på denne fullstendige metodevurderingen kan det ikke gis anbefaling om foretrukket kirurgisk prosedyre ved behandling av sykelig overvekt. Mer forskning av høy kvalitet er nødvendig for å kunne vurdere relativ effekt av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.

Det er mottatt brev fra Sykehuset Vestfold v/fagdirektør Jon Anders Takvam, der det pekes på at beslutningen er utydelig, det bør i beslutningen fremkomme hvilke kirurgiske prosedyrer som er vurdert i metodevurderingen. Brevet er vedlagt.

Det interregionale fagdirektørmøte behandlet i sitt møte den 18.08.2022 forslag til endring i beslutningen, og besluttet følgende presisering i beslutningsteksten i sak 047-2022:
Tilgjengelig dokumentasjon viser liten eller ingen forskjell på vekttap, diabeteskontroll, helserelatert livskvalitet ved bruk av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. Det var heller ikke mulig å fastslå den relative effekten av ulike kirurgiske prosedyrer på risiko for tidlig dødelighet, progresjon av fedme og fedmerelaterte komorbiditeter. Kostnadsforskjellene mellom de ulike kirurgiske prosedyrene som brukes i Norge er ubetydelige. Basert på denne fullstendige metodevurderingen ***av metodene justerbar gastrisk banding (AGB), gastrisk sleeve (SG), roux-en-y gastrisk bypass (RYGB), distal roux-en-y gastrisk bypass (D-RYGB), en-anastomose gastrisk bypass (OAGB), biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling (BPD-DS) og biliopankreatisk avledning (BPD)*** *kan det ikke gis anbefaling om foretrukket kirurgisk prosedyre ved behandling av sykelig overvekt. Det er behov for mer forskning for å kunne vurdere den relative nytten av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.*

Vedlegg
1. Brev fra Sykehuset Vestfold

SYKEHUSET I VESTFOLD

Administrasjon

HELSE SØR-ØST RHF
Postboks 404
2303 HAMAR
v/Bestillerforum

Vår referanse:	Deres referanse:	Dato:
22/00926-4 / 321		13.05.2022

Ad sak 047-2022 ID2019_056 Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt

*«**Beslutning:** Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering. Dersom det tilkommer nye opplysninger som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt. Tilgjengelig dokumentasjon viser liten eller ingen forskjell på vekttap, diabeteskontroll, helserelatert livskvalitet ved bruk av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. Det var heller ikke mulig å fastslå den relative effekten av ulike kirurgiske prosedyrer på risiko for tidlig dødelighet, progresjon av fedme og fedmerelaterte komorbiditeter. Kostnadsforskjellene mellom de ulike kirurgiske prosedyrene som brukes i Norge er ubetydelige. Basert på denne fullstendige metodevurderingen kan det ikke gis anbefaling om foretrukket kirurgisk prosedyre ved behandling av sykelig overvekt. Mer forskning av høy kvalitet er nødvendig for å kunne vurdere relativ effekt av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.»*

Vi har følgende innsigelse mot Bestillerforum sin beslutning: FHI-rapporten konkluderer med at «*Resultatene av denne vurderingen tyder på liten eller ingen forskjell i effektene av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt (AGB, SG, RYGB, D-RYGB, OAGB, BPD-DS og BPD) på vekttap og diabeteskontroll.*». Av de nevnte metodene er bare SG, RYGB og OAGB i bruk i Norge nå. Det finnes mange bariatriske metoder der det ikke foreligger nok data til at FHI kunne vurdere metodene. Eksplisitt framhever FHI-rapporten at man ikke har vurdert SASI.
FHI-rapporten kan ikke brukes til å konkludere om andre metoder enn de som er vurdert i rapporten.
Bestillerforum skriver i sin beslutning at «*Basert på denne fullstendige metodevurderingen kan det ikke gis anbefaling om foretrukket kirurgisk prosedyre ved behandling av sykelig overvekt*». En slik konklusjon kan innen enkelte fagmiljøer oppfattes som at det er fritt fram å utføre metoder som ikke er vurdert i denne metodevurderingen eller å lansere nye bariatriske metoder. FHI-rapporten gir for norske forhold bare grunnlag for denne påstanden når det gjelder SG, RYGB og OAGB.

Postadresse:
Postboks 2168, 3103 Tønsberg
E-post: post@siv.no
Internett: www.siv.no
Organisasjonsnummer: 983 975 259

Besøksadresser:
Halfdan Wilhelmsens allé 17
Tønsberg

For øvrige lokasjoner se

Telefon: 33 34 20 00

FHI-rapporten framhever behovet for forskning av høy kvalitet og behovet for standardiserte definisjoner, enhetlige klassifiseringer av uønskede effekter/hendelser, og rapporteringsstandarder innen dette forskningsfeltet for å forbedre dokumentasjonsgrunnlaget.
Vi mener derfor at Bestillerforum bør omformulere sin beslutning og presisere at metodevurdering av SG, RYGB og OAGB ikke gir grunnlag for anbefaling om foretrukket kirurgisk prosedyre ved behandling av sykelig overvekt. Man bør framheve at metodevurderingen er basert på dokumentasjon av lav til svært lav kvalitet og framheve behovet for forskning av høy kvalitet som en forutsetning før innføring av nye operasjonsmetoder.

Med vennlig hilsen

Jon Anders Takvam
Fagdirektør

10.05.22 Tønsberg

Rune Sandbu, dr.med., avdelingssjef for kreft og kirurgi, kirurgisk klinikk, Sykehuset i Vestfold
Jøran Hjelmesæth, overlege, professor dr.med., Senter for sykelig overvekt, Sykehuset i Vestfold
Jon Kristinsson, dr. med., Seksjonsleder, Senter for sykelig overvekt, Oslo Universitetssykehus-HF,
Formann i norsk forening for fedmekirurgi
Tom Mala, overlege, professor dr med, avd. for gastro- og barnekirurgi, Oslo universitetssykehus
Jon Anders Takvam, fagdirektør, Sykehuset i Vestfold

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 107 – 2022 ID2022_094 Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®).

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2022_094 Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®).*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®) innføres til bruk ved hereditært tyrosinemi type 1 og alkaptonuri - se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2022_094 Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®)..*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 22.08.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2022_094 Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®).

Bakgrunn

Det vises til Beslutningsforum 20.06.2022, Sak 083-2022 - *ID2022_077 - 098: Legemidler til bruk ved sjeldne sykdommer der finansieringsansvaret er overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten.*

I sak 083-2022 ble det besluttet å innføre en rekke virkestoff/legemidler til bruk ved sjeldne tilstander uten at det gjennomføres metodevurdering.

Følgende beslutning ble fattet for ID2022_094: ID2022_094 Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®) innføres til bruk ved hereditært tyrosinemi type 1 - se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Nitisinon (ID2022_094) har også alkaptonuri som indikasjon og det anbefales at nitisinon også innføres for bruk ved alkaptonuri, og at denne indikasjonen tilføyes i beslutningsteksten.

Det interregionale fagdirektørmøte behandlet i sitt møte den 18.08.2022 forslag til endring i beslutningen, og besluttet følgende endring i beslutningsteksten i sak 083-2022:

ID2022_094 Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®) innføres til bruk ved hereditært tyrosinemi type 1 og alkaptonuri - se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®) innføres til bruk ved hereditært tyrosinemi type 1 og alkaptonuri - se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 108A-2022 Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte 18. august 2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Formålet med saken er å orientere Beslutningsforum for nye metoder om følgende saker fra interregionalt fagdirektørmøte:

1. **ID2019_132 Bupivakaine/meloksikam (Zynrelef) til lokal behandling av postoperativ smerte.**

   - Oppdrag ID2019_132 til Sykehusinnkjøp HF, LIS, om å utarbeide et prisnotat for bupivakine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte, avbestilles. Det er ikke mottatt pristilbud fra firma.
   - Bupivakine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte skal ikke tas i bruk
   - Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum.

2. **ID2020_109 Bevacizumab (Ipique) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes.**

   - Oppdrag ID2020_109 til Sykehusinnkjøp HF, LIS, om å utarbeide et prisnotat for bevacizumab (Ipique) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes, avbestilles.
     Metoden har ikke fått MT i det europeiske legemiddelverket (EMA).
   - Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum.

3. **ID2021_068 Adacanumab til behandling av Alzheimers sykdom**

- Oppdrag ID2021_068 til Statens legemiddelverk om å gjennomføre en en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) for aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom og oppdraget til Sykehusinnkjøp HF om å utarbeide et prisnotat, avbestilles.
  Oppdraget avbestilles fordi (MT) er trukket i det europeiske legemiddelverket (EMA).

- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:
Beslutninger fra interregionalt fagdirektørmøte 18. august 2022 tas til orientering og nettsidene til nye metoder oppdateres i henhold til fagdirektørenes beslutning/konklusjon.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 108B-2022 Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 20. juni 2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Formålet med saken er å orientere Beslutningsforum for nye metoder om Sak 105-2022 i Interregionalt fagdirektørmøte 20. juni 2022: «Søknad om gruppeunntak sjekkpunthemmer PD-L1 positiv cervix cancer».

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 20. juni 2022

Det innvilges gruppeunntak for bruk av pembrolizumab eller cemiplimab til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi (ID2022_023).

Det innvilges gruppeunntak for bruk av prembrolizumab med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv (Combined Positive Score, CPS > 1) livmorhalskreft hos voksne (ID2022_022).

Det lages en referatsak i Beslutningsforum.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 20. juni 2022 vedrørende gruppeunntak for metodene ID2022_022 og ID2022_023 tas til orientering.

Oslo, 23.08. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Vedlegg:

1. Referat fra interregionalt fagdirektørmøte 20.06.2022
2. Søknad om gruppeunntak fra nasjonal Kompetansetjeneste for gynekologisk onkologi, OUS - gruppeunntak for immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft hos voksne
3. Søknad om gruppeunntak fra nasjonal Kompetansetjeneste for gynekologisk onkologi, OUS - Søknad om gruppeunntak for immunterapi i monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi.

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Internt møtereferat (ikke godkjent)

Referat fra:	**Interregionalt fagdirektørmøte**	**Dato:**	20. juni 2022
Møteleder:	Jan Frich	**Tid:**	Kl. 08:00-18:00
Referent:	Ragnhild Woll	**Sted:**	Gardermoen
Deltakere:	Jan Frich, Henrik Sandbu, Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Bjørn Egil Vikse og Ragnhild Woll		
Forfall:			

Saksnr.	Sak	Ansvar	Vedlegg
105-2022	• **Søknad om gruppeunntak sjekkpunkthemmer PD-L1 positiv cervix cancer** Ref. e-post fra Jan Frich 14. juni 2022. Fagdirektørene besluttet: Det innvilges gruppeunntak for bruk av pembrolizumab eller cemiplimab til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi. Det innvilges gruppeunntak for bruk av prembrolizumab med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv (Combined Positive Score, CPS > 1) livmorhalskreft hos voksne. Det lages en referatsak i Beslutningsforum.		

Oslo, 06 Mai 2022

Søknad om gruppeunntak for immunterapi ved i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft hos voksne

Diagnose og prognose

5 år relativ overlevelse for pasienter med metastaserende sykdom (stadium IV) er 19% (Cancer in Norway 2020). Pasienter med tilbakefall eller metastaser har progresjonsfri overlevelse mellom 6 og 8 mndr og en totaloverlevelse mellom 13 og 16 mndr på standardbehandlingen. Median alder ved diagnose er 45 år med to alderstopper i fordelingen slik at det finnes en særdeles høy insidens hos kvinner mellom 35 og 39 år.

Vi søker her om gruppeunntak for bruk av sjekkpunkt hemmer for følgende indikasjon i alle helseregioner:

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv (combined positiv score, CPS ≥1) livmorhalskreft hos voksne

Basert på tilgjengelige data anbefaler vi Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi i for inntil 35 sykler, progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Standardbehandling

Pasienter i denne gruppen behandles per i dag med platinumbasert kjemoterapi. Fra 01. oktober 2020 behandles pasienter også med bevacizumab dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. I studien som lå til grunn for godkjenningen av bevacizumab viste tillegg av bevacizumab en total overlevelse på 16.8 mndr sammenliknet med 13.3 mndr ved kjemoterapi alene. Progresjonsfri overlevelse ble rapportert til å være 8.2 mndr med bevacizumab vs. 5.9 mndr uten bevacizumab. Behandlingen med kjemoterapi og bevacizumab gis med ikke-kurativt siktemål.
Metoden som foreslås vil føre til at pembrolizumab legges til dagens standardbehandling.

Immunterapi og livmorhalskreft - bakgrunn

Livmorhalskreft er en sykdom som på bakgrunn av etiologien og tumormikromiljøet peker seg ut som mulig kandidat for immunterapi. Ulike onkogener (E5, E6 og E7) driver sykdommen og bidrar til at kreftcellene unnslipper immunsystemet. Det er påvist oppregulering av PD-L1 (både i plateepitel- og adenokarsinom) som bidrar til at sjekkpunkthemmer vil kunne ha en effekt. Disse har vært utprøvd i en rekke studier av cervixcancer, og pembrolizumab (PD-1 hemmer) er det stoffet som er best utprøvd. I Keynote-028 studien (fase Ib) ble 24 pasienter med stadium IV sykdom eller tilbakefall med PD-L1 positive metastaser, og der kjemoterapi var gitt, inkludert. Man fant overall responsrate (ORR) på 16.7 %, progresjonsfri overlevelse (PFS) var 2 mnd og median overall survival (OS) var 11 mnd. I KEYNOTE-158 studien (fase II) var 98 pasienter med sykdomstilbakefall eller metastatisk sykdom inkludert. ORR var 12.2 %. 84 % hadde PD-L1 positive svulster og alle med respons befant seg i denne gruppen. Det ga ORR 14.6 % for PD-L1 positive pasienter. Median PFS var 2.1 måned for både

totalpopulasjonen og for den PD-L1 positive gruppen. OS var 9.4 mnd for hele gruppen og 11 % for den PD-L1 positive gruppen. Alle med respons befant seg i PD-L1 gruppen. Median varighet av effekt var ikke nådd ved follow-up etter 10.2 mnd, men 91 % hadde en responsvarighet på 6 mnd (3). Med bakgrunn i disse studiene ble pembrolizumab godkjent av FDA for bruk ved residiverende cervixcancer.

Evidensgrunnlaget for denne søknaden om gruppeunntak:

Dobbelblindet randomisert fase 3 studie Keynote 826 (Colombo et al. N Engl J Med 2021; 385:1856-1867)

Keynote 826 er en dobbelblindet fase III studie hvor 617 pasienter med metastaserende, tilbakevendende eller persisterende cervix cancer ble randomisert til pembrolizumab (200 mg) eller placebo hver 3. uke i opptil 35 sykler pluss platinumbasert kjemoterapi +/- bevacizumab. I hele gruppen gav tillegg av pembrolizumab en lengre progresjonsfri overlevelse (10.4 mndr vs 8.2 mndr, HR (hazard ratio) 0.65, 95% CI, 0.53 to 0.79; P<0.001). Total overlevelse på 24 mndr var også signifikant høyere i gruppen som fikk pembrolizumab (50.4% [95% CI, 43.8 to 56.6] vs. 40.4% [95% CI, 34.0 to 46.6]; HR, 0.67; 95% CI, 0.54 to 0.84; P<0.001). Median overlevelse var 24.4 mndr i pembrolizumab armen og ca. 16 mndr i kontrollarmen. Pasienter i pembrolizumab gruppen hadde lengre tid til forverring (deterioration) (12-måneder estimat av pasienter uten signifikant forverring, 58.2% vs. 44.8%; HR, 0.75; 95% CI, 0.58 to 0.97) samt forbedret eller stabile verdier på EQ-5D-5L etter 30 uker oppfølging. Halen på overlevelseskurven kan gi holdepunkt for varig remisjoner hos enkelte/endel pasienter i pembrolizumab armen.

Subgruppeanalyse i henhold til PD-L1 status i tumor: Forhåndsdefinerte subgruppeanalyser i PD-L1 positive pasienter (PD-L1 CPS ≥1) viste følgende estimater: PFS 10.4 mndr med pembrolizumab vs. 8.2 months [95% CI, 6.3 to 8.5] i kontrollgruppen; hazard ratio for disease progression or death, 0.62 (95% CI, 0.50 to 0.77; P<0.001), 24 mndr OS 53.0% [95% CI, 46.0 to 59.4] med pembrolizumab vs 41.7% [95% CI, 34.9 to 48.2] i kontrollgruppen; hazard ratio for death, 0.64 (95% CI, 0.50 to 0.81; P<0.001). I studien var 88% av pasientene klassifisert som PD-L1 positiv.

Status godkjenninger i Europa/Norge

Metoden er under vurdering i Nye metoder:
ID2022_022 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne

Pembrolizumab fikk positive opinion fra EMA for Keynote-826 data 25.03.2022. Pembrolizumab har norsk markedsføringstillatelse for flere andre diagnosegrupper.

Vi søker om gruppeunntak for immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft hos voksne. Vi synes dette er spesielt viktig med tanke på at Keynote 826 studien ser ut til å ha en gruppe pasienter med langvarig remisjon.

Søknaden er basert på nasjonal konsensus i alle Helseregioner, representert av Ingvild Vistad (HS), Line Bjørge (HV), Anne Marie Hansson (HN), Johan Kippervik (HMN), undertegnende Kristina Lindemann (HSØ), representanter for NFGO (Tone Skeie Jensen, Kathrine Woie) og Marit Sundset (Nasjonal handlingsprogram Livmorhalskreft)

_____

Kristina Lindemann, MD PhD
Overlege, førsteamanuensis
Avdeling for gynekologisk kreft

Nasjonal Kompetansetjeneste for gynekologisk onkologi
Oslo universitetssykehus

Referanser:

Colombo et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385:1856-1867; DOI: 10.1056/NEJMoa2112435

Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet 2017;390:1654-1663

Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. J Clin Oncol 2017;35:4035-4041

Kranawetter M, Röhrich S, Müllauer L, et al. Activity of pembrolizumab in recurrent cervical cancer: case series and review of published data. Int J Gynecol Cancer 2018;28:1196-1202.

Chung HC, Ros W, Delord J-P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2019;37:1470-1478.

Oslo, 06 Mai 2022

Søknad om gruppeunntak for immunterapi i monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi.

Diagnose og prognose

5 år relativ overlevelse for pasienter med metastaserende sykdom (stadium IV) er 19% (Cancer in Norway 2020). Pasienter med tilbakefall eller metastaser har progresjonsfri overlevelse mellom 6 og 8 mndr og en totaloverlevelse mellom 13 og 16 mndr på standardbehandlingen. Ved progresjon på platinum basert behandling er total overlevelse oftest rundt 6.8 mndr. Median alder ved diagnose er 45 år med to alderstopper i fordelingen slik at det finnes en særdeles høy insidens hos kvinner mellom 35 og 39 år.

Vi søker her om gruppeunntak for bruk av sjekkpunkt hemmer for følgende indikasjon i alle helseregioner:

Monoterapi (pembrolizumab eller cemiplimab) for pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi.

Basert på tilgjengelige data anbefaler vi monoterapi med cemiplimab 350mg hver 3. uke eller pembrolizumab 200mg hver 3. uke eller opptil 2 år, progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Standardbehandling

De Europeiske retningslinjene (ESGO/ESTRO/ESP) som ble publisert 2018 presiserer at der i dag ikke finnes noen standard behandling for pasientgruppen som allerede har mottatt flere linjer med behandling i residivsituasjon og som progredierer under eller etter kjemoterapi. Selv om >2. linjes behandling ved tilbakefall har prinsipielt liten effekt anvendes gjerne monoterapi med f.eks. topotekan i denne fasen. Den objektive responsraten er lav (0-29%) og resulterer i beste fall i et par måneders sykdomsstabiliserende effekt (PFS 2-5 måneder). Det foreligger ingen studier som viser en overlevelsesgevinst sammenlignet med best supportive care. Totaloverlevelse vil oftest være 5-12 mdr.

Immunterapi og livmorhalskreft - bakgrunn

Livmorhalskreft er en sykdom som på bakgrunn av etiologien og tumormikromiljøet peker seg ut som mulig kandidat for immunterapi. Ulike onkogener (E5, E6 og E7) driver sykdommen og bidrar til at kreftcellene unnslipper immunsystemet. Det er påvist oppregulering av PD-L1 (både i plateepitel- og adenokarsinom) som bidrar til at sjekkpunkthemmer vil kunne ha en effekt. Disse har vært utprøvd i en rekke studier av cervixcancer, og pembrolizumab (PD-1 hemmer) er det stoffet som er best utprøvd.

Evidensgrunnlaget for denne søknaden om gruppeunntak er:

CEMIPLIMAB*:*
EMPOWER-cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 studien er nylig publisert i NEJM og er en open label fase 3 studie der pasienter med residiverende eller metastatisk sykdom som progredierte etter 1. linje platinolbasert kjemoterapi, ble inkludert uavhengig av PD-L1 status og randomisert til monoterapi cemiplimab (PD-1 hemmer) versus monokjemoterapi. Primært endepunkt var overall survival (OS). Median oppfølgingstid var 18,2 mnd. For hele populasjonen var median OS 12 mnd i gruppen som fikk Cemiplimab versus 8,5 mnd i gruppen som fikk kjemoterapi (HR 0.69, one sided nominal P=0.0001). Inndelt etter histologisk type finner man at økt median OS går i favør av Cemiplimab hos pasienter med plateepitelkarsinom; 11,1 mnd versus 8,8 mnd, og hos pasienter med adenocarcinom; 13,3 mnd versus 7,0 mnd. For livskvalitet fant man en signifikant forskjell mellom de to gruppene i favør av cemiplimab.

Subgruppeanalyse i henhold til PD-L1 status: En objektiv respons ble observert hos 18 % (95 % KI: 11 til 28) av de cemiplimab-behandlede pasientene med PD-L1-ekspresjon større enn eller lik 1 % og hos 11 % (95 % KI: 4 til 25) av de med PD-L1-ekspresjon på mindre enn 1 %. Blant pasientene med PD-L1-ekspresjon på 1 % eller mer, var median total overlevelse 13,9 måneder (95 % KI, 9,6 til ikke nådd) med cemiplimab, sammenlignet med 9,3 måneder (95 % KI: 7,0 til 11,4) med kjemoterapi (HR for død, 0,70; 95 % KI: 0,46 til 1,05). Blant pasientene med PD-L1-ekspresjon på mindre enn 1 %, var median total overlevelse 7,7 måneder (95 % KI: 4,3 til 12,3) med cemiplimab og 6,7 måneder (95 % KI, 3,9 til 9,5) med kjemoterapi (hazard ratio, 0,98; 95 % KI: 0,59 til 1,62).

PEMBROLIZUMAB
I Keynote-028 studien (fase Ib) ble 24 pasienter med stadium IV sykdom eller tilbakefall med PD-L1 positive metastaser, og der kjemoterapi var gitt, inkludert. Man fant overall responsrate (ORR) på 16.7 %, progresjonsfri overlevelse (PFS) var 2 mnd og median overall survival (OS) var 11 mnd. I KEYNOTE-158 studien (fase II) var 98 pasienter med sykdomstilbakefall eller metastatisk sykdom inkludert. ORR var 12.2 %. 84 % hadde PD-L1 positive svulster og alle med respons befant seg i denne gruppen. Det ga ORR 14.6 % for PD-L1 positive pasienter. Median PFS var 2.1 måned for både totalpopulasjonen og for den PD-L1 positive gruppen. OS var 9.4 mnd for hele gruppen og 11 % for den PD-L1 positive gruppen. Alle med respons befant seg i PD-L1 gruppen. Median varighet av effekt var ikke nådd ved follow-up etter 10.2 mnd, men 91 % hadde en responsvarighet på 6 mnd (3). Med bakgrunn i disse studiene ble pembrolizumab godkjent av FDA for bruk ved residiverende cervixcancer.

Status godkjenninger i Europa/Norge

CEMIPLIMAB
Metodevarsel: ID2022_023 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi.

Cemiplimab er godkjent som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom, som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling og som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (i ≥50% tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROSI-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller - metastatisk NSCLC.

PEMBROLIZUMAB
Pembrolizumab fikk positive opinion fra EMA for Keynote-826 data i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab 25.03.2022. Pembrolizumab har Norsk markedsføringstillatelse for flere andre diagnosegrupper.

Vi søker om gruppeunntak for immunterapi i monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi. Vi synes dette er spesielt viktig med tanke på at EMPOWER studien visste en klinisk signifikant overlevelsesgevinst samt bedre livskvalitet under behandling med immunterapi sammenliknet med kjemoterapi.

Søknaden er basert på nasjonal konsensus i alle Helseregioner, representert av Ingvild Vistad (HS), Line Bjørge (HV), Anne Marie Hansson (HN), Johan Kippervik (HMN), undertegnende Kristina Lindemann (HSØ), representanter for NFGO (Tone Skeie Jensen, Kathrine Woie) og Marit Sundset (Nasjonal handlingsprogram Livmorhalskreft)

_____
Kristina Lindemann, MD PhD
Overlege, førsteamanuensis
Avdeling for gynekologisk kreft

Nasjonal Kompetansetjeneste for gynekologisk onkologi
Oslo universitetssykehus

Referanser:

Tewari et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med 2022; 386:544-555. DOI: 10.1056/NEJMoa2112187

Mart et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220

Colombo et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385:1856-1867
DOI: 10.1056/NEJMoa2112435

Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. J Clin Oncol 2017;35:4035-4041

Kranawetter M, Röhrich S, Müllauer L, et al. Activity of pembrolizumab in recurrent cervical cancer: case series and review of published data. Int J Gynecol Cancer 2018;28:1196-1202.

Chung HC, Ros W, Delord J-P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2019;37:1470-1478.

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 109-2022 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt følger oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 19. august 2022. De som er gule mangler beslutning.

Det gjøres særskilt oppmerksom på at oversikten også inneholder kostnad per QALY med priser som er unntatt offentlighet. Derfor er saksdokumentene i denne saken unntatt offentlighet, jf. off. loven § 23, 1. ledd.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:
Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 19. august 2022 tas til orientering.

Oslo, 23. august 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Sykdomsområde	Kostnad per QALY, listepris	Dato for beslutning	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000		Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill		Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000		Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiraterone	Prostatakreft 2. linje	850 000		Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill		Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkelcancer	750 000		Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000		Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)		Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA		Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000		Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill		Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill		Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000		Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill		Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
Ferdigstilt 2015							
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000		Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000		Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000		Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000		Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA		Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000		Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000		Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000		Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000		Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbirateron	Prostatakreft 1. linje	810 000		Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000		Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000		Ja
Ferdigstilt 2016							
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja

	ID2015_013	Blincyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA		Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill		Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000		Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000		Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA		Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,74 mill	14.02.2022	JA
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA		Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill		Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-platepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill		Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofusbuvir +daklatasvir		Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill		Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA		Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonakog alfa	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA		Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000		Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA		Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill		Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA		Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose		23.05.2022	JA
Ferdigstilt 2017							
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA		Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111		Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866		Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940		Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA		Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000		Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA		Ja
	ID2015_053/ID2016_(	Yervoy+Opdivo komb.	Ipiliumumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000		Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA		Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000		Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA		Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000		ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000		Ja
	ID2016_021	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000		Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000		Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000		Ja

	ID2016_052	Afstyla	Lonoctocog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA		Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000		Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose			Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkelcancer 2. linje			Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal mukselatrofi	16 000 000 - 40 000 000		Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.		Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.		
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000		Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA		Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000		Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000		Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA		Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)		Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA		Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Resilizumab	Eosinofil astma	798 869		ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000		ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?		ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuksimab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK		ja
Ferdigstilt 2018							
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA		ja (inkl.LIS anbud)
	ID2016_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000		ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	874 018		ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoideakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**		nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*		ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**		ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*		ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*		Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*		Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000		nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA		Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA		nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000		ja
_	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC_ALK positiv	1 490 000		ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000		nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*		na**

	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA		Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*		Nei
	ID2017_074	Penthrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*		Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*		ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000		nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*		Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA		ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*		Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*		Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	13.12.2021	JA
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*		nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000		ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovir-alafenamid	HIV	NA*		Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000		Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000		Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA		Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000		ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA		ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	14.02.2022	JA
	ID2017_049		lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.		13.12.2021	JA
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*		nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000		nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na		nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*		ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na		ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na		ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na		ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000		ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner		nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	22.03.2021	JA
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*		nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000		nei
Ferdigstilt 2019							
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner		nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*		ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na		ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh			ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*		ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*	14.02.2022	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na		nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na		ja***
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill		ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na		nei
	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na		nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na		nei

	ID2017_114	Veyvondi	vonicog alfa	Von Willebrands sykdom	na		ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst	> 11 millioner	23.09.2019. Revurdert beslutning 13.12.2021	ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner		nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner		ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na		ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilsons sykdom	na		ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*		ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na		ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na		ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000		ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na		ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)		nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)		nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na		Nei, på grunn av pris
	ID2018_027	Verzenios	Abemaciklib i kombinasjon med aromatasehemmer	brystkreft	na		ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000		ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA		ja
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na		ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*		ja
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na		ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na		nei
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na		nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na		ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na		ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000		ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000		ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na		ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na		ja
	ID2018_090	palbociklib	Ibrance	ca mammae	1 300 000		ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na		nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000		ja
	ID2018_059 oppdater	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	2 700 000		ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na		ja

	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)			nei
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000		ja
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	14.12.2020	JA
	ID2018_040	Empliciti	Elotuzumab	myelomatose	na	23.05.2022	JA
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	hereditært angioødem	na*	21.06.2021	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	2 374 253	Ny beslutning 26.04.2021	nei
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytoppenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner		Nei
Ferdigstilt 2020							
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne			ja
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolesent	na		ja
	ID2019_002	Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000		ja
	ID2019_051	Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**		ja
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overieepitel eggleder peretonea	400 000		Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na		Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacaftor og ivacaftor	Cystisk fibrose	5,3 millioner	25.04.2022	JA
	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000		ikke besluttet ennå
	ID2017_070	Xgeva	denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na		Ja
	ID2018_023	Lynparza	olaparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	Na		Ja
	ID2019_107	Zejula	niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner		Ja
	ID2017_031	Xermelo	telostristat	Til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	21.sep.20	Nei- 21/9 -2020
	ID2013_033	Jakavi	ruxolitinib	Til behandling av myelofibrose	750 000	Nei i juni 2020, Ja sept.2020	Ja
	ID2019_060	Vivitrol	naltrekson depotinjeksjoner	Til bruk i LAR	Na		ikke besluttet ennå
	ID2019_098	Rinvoq	upadacitinib	Til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.	Na		Ja
	ID2017_034	Nerlynx	neratinib	Til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.	740 000		nei
	ID2018_014	Erleada	apalutamid	kastrasjonresistent ikke metastatisk prostatakreft	611 000		Ja
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1,linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000		Ja
	ID2018_100	Palynsiq	pegvaliase	Føllingssykdom	Na	31.05.2021	NEI
	ID2019_120	Cosentyx	sekukinumab	Ikke radiografisk aksial spondylitt	Na	21.sep.20	Ja
	ID2019_065	Bavencio/Inlyta	avelumab/aksitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	1,4 mill		Nei
	ID2019_046	Zynteglo	(autologe CD34+-celler som uttrykker βA-T87Q-globin genet	Behandling av transfusjonsavhengig β-talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har β0/β0 genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA-kompatibel donor tilgjengelig.	Na	23.11.2020	Nei
	ID2020_051	Lokelma	natriumzirkonium-syklosilikat	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt	Na	26.10.2020	Ja

	ID2019_053	Kadcyla	trastuzumabemtansin	Adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling	334 000		Ja
	ID2018_135	Verzenios	abemaciklib i kombinasjon med aromatasehemmer	Behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.	Na		Ja
	ID2019_069	Subuxone film	buprenofin/nalokson	LAR	Na	26.10.2020	Ja
September	ID2019_088	Beovu	brolizucizumab	Alders relatert makuladegenerasjon	Na	26.10.2020	Nei
	ID2019_040	Mayzent	siponimod	Behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS)	Na	21.06.2021	Nei
	ID2019_038	Vyndaqel	tafamidis	Transtyretin amyloid kardiomyopati	2,9-3 millioner	20.06.2022	JA
	ID2019_016	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	21.03.2022	NEI
	ID2015_010	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	21.03.2022	NEI
Oktober	ID2018_125	Keytruda	pembrolilzumab	I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke små-celle lungekreft	1,2 millioner	26.10.2020	Ja
	ID2020_005	Jyselica	filgotinib	Moderat til alvorlig revmatoid artritt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2018_077	Trecondi	treosulfan	I kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT)	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_115	Roslytrec	entrectinib	ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft	Na	13.12.2021	JA
	ID2019_025	Keytruda	pembrolizumab	Førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	620 000-700 000	26.10.2020	Ja
November	ID2020_094	Sativex	THC/CBD- cannabidiol	Behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multippel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling	Na	22.03.2021	JA
	ID2020_095	Fampyra	fampridin	Bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter som har problemer med å gå	Na	22.03.2021	JA
	ID2019_095	Xospata	gilteritinib	Behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverede akutt myelogen leukemi (AML)	1 900 000	26.04.2021	JA

	ID2019_134	Cutaquig	Normalt humant immunglobulin	Substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	Na	15.02.2021	Nei
	ID2020_007	Olumiant	barcitinib	Behandling av alvorleg atopisk eksem hos vaksne som er aktuelle for systemisk behandling	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_044	Tecentriq	atezolizumab	Førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi	1 600 000	27.09.2021	JA
	ID2018_099	Libtayo	cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	640 000*	23.11.2020	Ja
	ID2018_060	Dectova	zanamivir	Behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_143	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	Treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1 100 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_092	Alunbrig	brigatinib	Førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Na	15.02.2021	JA
	ID2019_116	Spravato	esketamin	Behandling ved behandlingsresistent depresjon	740 000*	26.04.2021	Nei
	ID2018_129	Talzenna	talazoparib	Behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft	1 970 000	31.05.2021	JA
	ID2019_010	Bavencio	avelumab	Behandling av metastatisk merkelcellekarsinom i 2.linje, revurdering	632 000*	14.12.2020	JA
	2017_103	Humant fibrinogen og human	VeraSeal	For å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi	NA	14.12.2020	JA
Desember	2019_035	Polatuzumabvedotin	Polivy	Kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med tilbakevendende eller behandlingsresistent diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er aktuelle for stamcelleterapi	530 000	18.01.2021	JA
	2019_112	Stelara	Ustekinumab	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år	NA	18.01.2021	JA
	2020_012	Kabotegravir	Vocabria	Kombinasjon med rilpivirin-injeksjon (Rekambys) til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert på et stabilt antiretroviralt regime	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_028	Ibalizumab	Trogarzo	Behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne	NA	31.05.2021	NEI
Ferdigstilt 2021							

Januar	ID2020_030	Atezolizumab	Tecentriq	Kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.	1 103 425	15.02.2021	JA
	ID2019_091 og ID2020_023	Humanfibrinogen	Fibryga	Komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_006	Zolgensma	Onasemnogene abeparvovec	Behandling av spinal muskelatrofi	NA	25.10.2021	JA med vilkår/kriterier
Februar	ID2018_131	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_144	Anakinra	Kineret	Behandling av familiær middelhavsfeber	NA	31.05.2021	JA
	ID2020_026	Opdivo	Nivolumab	Behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.	844 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_114	Adcetris	Brentuksimabvedotin	I kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)	414 000	26.04.2021	JA
	ID2018_005	Tagrisso	Osimertinib	Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft	865 322 - 1 078 763	22.03.2021	JA
	ID2019_105	Nubeqa	Darolutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.	NA	26.04.2021	JA
	ID2020_047	Namuscla	Meksiletin	Behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes	NA	26.04.2021	JA
	ID2019_078	Darzalex m.flere	Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason	Til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon	NA	26.04.2021	Nei

	ID2019_119	Rozlytrek	Entrectinib	Til pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster	NA		JA*
Mars	ID2020_064	Phesgo	Pertuzumab/trastuzumab	Kombinasjonsbehandling i faste doser til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft.	NA	25.10.2021	JA
	ID2018_096	Ledaga	Klormetin	Utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_034	Zejula	Niraparib	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.	NA	21.06.2021	JA
	ID2020_056	Opdivo	Nivolumab	Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_070	Bronchitol	Mannitol	Behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.	NA	31.05.2021	JA
April	ID2020_080	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_118	Blincyto	Blinatumomab	Monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv ≥0,1%	NA	22.11.2021	JA med vilkår
	ID2019_100	Venclyxto	Venetoklaks	Kombinasjonsbehandling med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).	NA	31.05.2021	JA

	ID2020_043	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling	NA	31.05.2021	JA
	ID2019_062	Ataluren	Translarna	Behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasientar	NA		ikke besluttet ennå
	ID2019_140	Tremfya	Guselkumab	Behandling av psoriasisartritt	NA	27.09.2021	Nei
Mai	ID2019_076	Elzonris	Tagraksofusp	Behandling av blastisk plasmacytoid dendrittiskcelle neoplasi	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_025	Ilaris	Canakinumab	Behandling av familiær middelhavsfeber.	NA	30.08.2021	Nei
	ID2020_036	Dupixent	Dupilumab	Behandling av alvorleg atopisk dermatitt hos pasientar i alderen 6-11 år	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_020	Berinert	C1-esterasehemmer	Forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem	NA	30.08.2021	Nei
	ID2016_003	Halaven	Eribulin	Behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.	NA	30.08.2021	JA
	ID2019_127	Reblozyl	Luspatercept	Behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi		13.12.2021	Nei
	ID2018_081	Epidyolex	Cannabidiol	Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre	Eksplorativ IKER: 666 095 NOK/QALY - 1 648 068 NOK/QALY	17.01.2022	JA
Juni	ID2021_035	Odomzo	Sonidegib	Behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling	NA	30.08.2021	JA
	ID2018_032	Poteligeo	Mogamulizumab	Behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_113	Erleada	Apalutamid	Kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakreft.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_014	Givlaari	Givosiran	Behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre	NA	27.09.2021	Nei
	ID2020_006	Tecentriq	Atezolizumab	Førstlinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1.	NA	30.08.2021	JA

	ID2020_079	Zanosar	Streptozocin	Kombinasjonsbehandling med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas	NA	27.09.2021	JA
	ID2020_073	Rukobia	Fostemsavir	Behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for	NA	27.09.2021	Nei
Juli	ID2020_082	Keytruda	Pembrolizumab	Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	NA	27.09.2021	JA
	ID2019_066	Isturisa	Osilodrostat	Behandling av endogen Cushings syndrom (CS)	NA	13.12.2021	Nei
	ID2020_083	Bavencio	Avelumab	Monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi	1 228 084	20.08.2021	JA
August	ID2019_083	Braftovi	Enkorafenib	Kombinasjonsbehandling med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling	748 443	27.09.2021	JA
	ID2020_081	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_108	Strensiq	Asfotase alfa	Langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen		27.09.2021	Nei
September	ID2021_003	Xtandi	Enzalutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft - Revurdering	NA	25.10.2021	JA

	ID2017_033	Brineura	Cerliponase alfa	Behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel	7,9 mill *	25.10.2021	Nei
	ID2021_048	Berotralstat	Orladeyo	Rutinemessig forebygging av tilbakevennende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.		25.10.2021	JA med vilkår
Oktober	ID2019_136	Ofev	Nintedanib	Behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom	960 000	20.06.2022	Nei
	ID2021_006	Enhertu	Trastuzumabderukstekan	Behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer	NA	22.11.2021	Nei
	ID2021_088	Evrysdi	Risdiplam	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_097	Sixmo	Buprenorfin	Behandling av opioidavhengighet. Implantat		13.12.2021	JA
	ID2020_105	Cabometyx og Opdivo	Kabozantinib og nivolumab	Kombinasjonsbehandling til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.		22.11.2021	JA
	ID2020_009	Lynparza	Olaparib	Kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet	720 000	22.11.2021	JA
November	ID2019_013	Lonsurf	Trifluridine/tipiracil	Behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsionom i gastroøsofagalovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom	988 060	13.12.2021	Nei
	ID2018_106	Cufence	Trientindihydroklorid	Behandling av Wilsons sykdom	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_018	Vimizim	Elosulfase alfa	Enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre	NA	21.03.2022	Nei

	ID2020_039	Myalepta	Metreleptin	Tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD)	9 926 348	23.05.2022	Nei
Desember	ID2021_103	Jorveza	Budesonid	Vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_055	Blenrep	Belantamab mafodatin	Monoterapi for behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti- CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen	NA	20.06.2022	Nei
	ID2021_085	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling			ikke besluttet ennå
	ID2020_029	Kaftrio	Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor	Kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg tabletter til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter fra 12 års alder som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet	5,3 millioner	25.04.2022	JA
	ID2021_049	Veltassa	Patiromersorbitekskalsium	Behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_078	Keytruda	Pembrolizumab	Førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne	470 000	17.01.2022	JA
Ferdigstilt 2022							
Januar	ID2021_072	Efmody	Hydrokortison	Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥12 år og voksne	NA	21.03.2022	JA
	ID2017_076	Zubsolv	Buprenorfin/nalokson	Sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet			ikke besluttet ennå
	ID2021_053	Cibinqo	Abrocitinib	Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	NA	14.02.2022	JA
Februar	ID2021_099	Vumerity	Diroksimelfumarat	Behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS)	NA	20.06.2022	JA

	ID2020_076	Retsevmo	Selpercatinib	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi	NA	21.03.2022	Nei
	ID2019_137	Sarclisa	Isatuksimab	Kombinasjon med deksametason og pomalidomid ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje linje	ca 3,3 millioner	23.05.2022	Nei
Mars	ID2020_059	Pemazyre	Pemigatinib	Monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.	NA	20.06.2022	Nei
	ID2021_014	Jyseleca	Filgotinib	Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel	NA	25.04.2022	JA
	ID2021_007	Libtayo	Cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI)	NA	25.04.2022	JA
	ID2020_013	Enspryng	Satralizumab	Monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD).		25.04.2022	Nei
	ID2021_079	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.	NA	20.06.2022	JA
April	ID2021_039	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom.	NA	25.04.2022	JA

	ID2021_005	Adtralza	Tralokinumab	Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling		20.06.2022	Nei
	ID2020_104	Evrysdi	Risdiplam	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: 1) barn med en klinisk dose av type 3b SMA, og 2) voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA			ikke besluttet ennå
	ID2019_070	Piqray	Alpelisib	Kombinasjonsbehandling med fulvestrant til menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi		23.05.2022	JA
	ID2020_098	RoActemra	Tocilizumab	Behandling ved kjempecellearteritt - ny vurdering			ikke besluttet ennå
	ID2017_020 og ID201	Soliris	Eculizumab	Behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis			ikke besluttet ennå
	ID2019_043	Soliris	Eculizumab	Behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive			ikke besluttet ennå
	ID2019_061	Soliris	Eculizumab	Behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)			ikke besluttet ennå
	ID2020_003	Soliris	Eculizumab	Behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)			ikke besluttet ennå
	ID2021_066	Lorviqa	Lorlatinib	Behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer		23.05.2022	JA
	ID2020_045	Libmeldy		Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arysulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet			ikke besluttet ennå
	ID2016_002	Imbruvica	Ibrutinib	Behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi			ikke besluttet ennå
Mai	ID2019_141	Kymriah	Tisagenlecleucel	Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom - oppdatering av tidligere analyse			ikke besluttet ennå

	ID2021_017	Nucala	Mepolizumab	Tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak			ikke besluttet ennå
	ID2021_030	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS ≥ 10			ikke besluttet ennå
	ID2020_106	Tagrisso	osimertinib	Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner			ikke besluttet ennå
	ID2020_077		Selpercatinib	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib			ikke besluttet ennå
	ID2019_102	Idefirix	Imlifidase	Til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjons-pasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. Bruken av Idefirix bør forbeholdes pasienter som sannsynligvis ikke vil være aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelige nyrer, inkludert prioriteringsprogrammer for pasienter med svært høy sensibilitet.		20.06.2022	JA
Juni	ID2021_040	Opdivo	Nivolumab	Adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi			ikke besluttet ennå

Juli	ID2020_050	Zejula	Niraparib	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi			ikke besluttet ennå
	ID2021_080	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling			ikke besluttet ennå
	ID2021_042	Zeposia	Ozanimod	Behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel			ikke besluttet ennå
	ID2021_093	Xeljanz	Tofacitinib	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende			ikke besluttet ennå
	ID2021_052	Xeljanz	Tofacitinib	Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er			ikke besluttet ennå
	ID2021_095	Skyrizi	Risankizumab	Behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt			ikke besluttet ennå
	ID2021_013		Bimekizumab	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter			ikke besluttet ennå
	ID2021_132	Beovu	Brolucizumab	Behandling av diabetes makulaødem			ikke besluttet ennå
	ID2020_008	Lynparza	Olaparib	Monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel			ikke besluttet ennå

	ID2019_041	Tavlesse	Fostamatinib	Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling			ikke besluttet ennå
	ID2021_140	Inrebic	Fedratinib	Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK-hemmer naive pasienter			ikke besluttet ennå
	ID2020_099	Retsevmo	Selpercatinib	Behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.			ikke besluttet ennå
August	ID2021_008	Libtayo	Cemiplimab	Monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller - metastatisk NSCLC.			ikke besluttet ennå
	ID2020_033	Imbruvica	Ibrutinib	Førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon			ikke besluttet ennå
	ID2020_107	Evrenzo	Roksadustat	Behandling av voksne med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)			ikke besluttet ennå

Møtedato: 29.08.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 110– 2022 Eventuelt

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725