

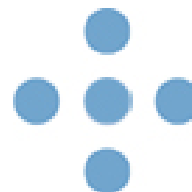
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 27. januar 2020

Kl.: 12.15 – ca 13.45

Sted: Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Knut Georg Hartviksen, 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

Deres ref.

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 20.01.2020

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. januar 2020 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 27. januar 2020 klokka 12.15
Møtested: Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen

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.

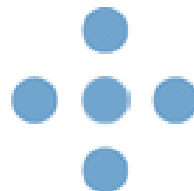
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Mette Nilstad på tlf. 917 18 308.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 001-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

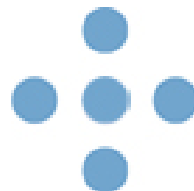
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 27. januar 2020.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 001-2020	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 002-2020	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 16. desember 2019
Sak 003-2020	ID 2018_040 Elotuzumab (Empliciti®) ved behandling av refraktær og residiverende myelomatose. Forenklet revurdering.
Sak 004-2020	ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra®) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII
Sak 005-2020	ID 2018_006 Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom
Sak 006-2020	ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer
Sak 007-2020	ID 2018_093 Lanadelumab (Takhzyro®) til behandling av arvet angioødem
Sak 008-2020	ID 2018_063 Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®) til behandling ved ny-diagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML)
Sak 009-2020	ID 2016_040 Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer)
Sak 010-2020	ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (OSC Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød
Sak 011-2020	ID2017-100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes – videre prosess
Sak 012-2020	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 013-2020	Eventuelt

Stjørdal, 20. januar 2020

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

**Sak 002-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i
Beslutningsforum for nye metoder 16. desember
2019**

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 16. desember 2019 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 16. desember 2019 godkjennes.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

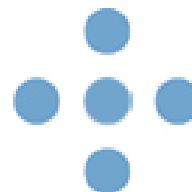
Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 16. desember 2019

Protokoll – (protokoll til godkjenning)

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Gardermoen 27. januar 2020



Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	16. desember 2019 klokka 09.30
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen

Tilstede

Navn:	
Stig A. Slørdahl	adm. direktør Helse Midt-Norge RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør Helse Sør-Øst RHF (per telefon)
Herlof Nilssen	adm. direktør Helse Vest RHF
Lars Vorland	adm. direktør Helse Nord RHF (per telefon)
Observatør:	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de regionale brukerutvalgene (per telefon)
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
Sekretariatet:	
Mette Nilstad	seniorrådgiver Helse Midt-Norge RHF
Tor Harald Haukås	kommunikasjonsdirektør Helse Midt-Norge RHF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver Helse Midt-Norge RHF (per telefon)
Bisittere:	
Geir Tollåli	fagdirektør Helse Nord RHF
Henrik Sandbu	fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør Helse Vest RHF
Jan Frich	fagdirektør Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder Statens Legemiddelverk
Hanne Husom Haukland	medisinsk rådgiver Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder Helse Nord RHF

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, Helsedirektør (observatør)

Sak 130-2019 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 131-2019 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 18. november 2019

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 18. november 2019 godkjennes.

Sak 132-2019 ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose hos barn og unge

Saken ble trukket fra behandling av fagdirektørene i RHF-ene.

Sak 133-2019 ID 2018_073 Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av voksne pasienter med progressivt, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktært overfor radioaktivt jod (RAI), ny vurdering

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 behandlingsmetode.

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. *Lenvatinib (Lenvima®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med progressivt, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktært overfor radioaktivt jod (RAI).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 134-2019 ID2018_059 Ixazomib (Ninlaro) i kombinasjon med deksametason og lenalidomid til behandling av refraktær eller residiv myelomatose, ny 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 behandlingsmetode.

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

1. *Ixazomib (Ninlaro®)* i kombinasjon med deksametason og lenalidomid kan innføres til behandling av refraktær eller residiv myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger.
2. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. februar 2020, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Sak 135-2019 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 29. november 2019 tas til orientering.

Sak 136-2019 Eventuelt

A. Rundskriv I-4/2019 – Rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten og forholdet til forsvarlighetskravet

Beslutningsforum for nye metoder hadde en gjennomgang av Rundskriv I-4/2019 – Rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten og forholdet til forsvarlighetskravet.

Oppsummering/konklusjon

Beslutningsforum for nye metoder tar gjennomgangen til orientering.

B. Lovfesting av systemet Nye metoder

Administrerende direktør Stig A. Slørdahl orienterte om resultatet fra Stortingets behandling av Prop. 55 L (2018–2019) *Endringer i spesialisthelsetjenesteloven og pasient og brukerrettighetsloven (lovfesting av systemet for nye metoder m.m.)*.

Oppsummering/konklusjon

Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen til orientering.

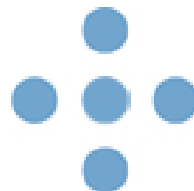
Gardermoen, 27. januar 2020

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 003-2020 ID 2018_040 Elotuzumab (Empliciti®) ved behandling av refraktær og residiverende myelomatose. Forenklet 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 ang. *Elotuzumab (Empliciti®) ved behandling av refraktær og residiverende myelomatose - forenklet revurdering* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

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 behandlingsmetode.

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. *Elotuzumab (Empliciti®) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason* innføres ikke til behandling av refraktær og residiverende myelomatose.
2. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved elotuzumab (Empliciti®) kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID 2018_040 Elotuzumab (Empliciti®) ved behandling av refraktær og residiverende myelomatose - forenklet revurdering*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. januar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova § 23, 1. ledd.

ID 2018_040 Elotuzumab (Empliciti®) ved behandling av refraktær og residiverende myelomatose. Forenklet revurdering.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at elotuzumab (Empliciti®) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke innføres til behandling av refraktær og residiverende myelomatose.

Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved elotuzumab (Empliciti®) kan tilsa at dette preparatet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

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

Beslutningsforum besluttet i møte 27.02.2017 i sak 14-2017: *Elotuzumab (Empliciti®) innføres ikke til behandling av myelomatose*. Saksdokumenter [se her](#).

RHF-ene bestilte i juni 2018 en forenklet revurdering av elotuzumab. Forenklet metodevurdering/revurdering skulle inneholde en sammenlikning av legemiddelkostnader ved behandling med elotuzumab med de alternativene som er innført per i dag, en vurdering av hvilke pasienter som kan ha størst nytte av elotuzumab, og eventuelle budsjettkonsekvenser ved en innføring.

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet revurdering i henhold til denne bestillingen. Revurderingen er basert på tilgang til nyere oppfølgingsdata fra den kliniske studien ELOQUENT-2 fra juli 2019 og ny pris fra mars 2019, den helseøkonomiske modellen som ble levert ved forrige metodevurdering og innspill fra kliniske eksperter. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Myelomatose (beinmargskreft) er en kronisk sykdom det ikke er mulig å helbrede. I 2017 fikk 453 pasienter denne diagnosen (Kreftregisteret). Flere menn enn kvinner får diagnosen. Omtrent 15% av pasientene er yngre enn 60 år. Cirka 25% er mellom 60 og 65 år. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 65-70 år.

Residiverende og refraktær myelomatose – behandling langt ut i sykdomsforløpet.

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. De fleste opplever residiv og må ha flere behandlingslinjer. En del pasienter gjennomgår mer enn fem behandlingslinjer.

Det er flere behandlingsregimer tilgjengelig i førstelinje og ved residiv. De nyeste legemidlene/kombinasjonene* som brukes ved residiv er innført etter en metodevurdering:

- Førstegangsbehandling: ASCT¹, alternativt bortezomib/melphalan/prednisolon, bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason
- Ved 1. residiv og/eller senere: bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason, karfilzomib/deksametason*, daratumumab/bortezomib/deksametason*, daratumumab monoterapi*, pomalidomid og evt. panobinostat.

Spesielt vil det være pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene som har størst behov for behandling med legemidler med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige i dag.

Alvorlighet og prognosetap

Det er tidligere beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY basert på studier med tilsvarende pasientpopulasjon, det vil si refraktær og residiverende myelomatose (RRMM) med minst en tidligere behandling (studier med karfilzomib, iksazomib der pasienter i kontrollarmen er behandlet med lenalidomid og deksametason). I disse studiene har mange av pasientene fått kun én tidligere behandling. Det kan antas at pasienter med mer aggressive varianter av myelomatose, med hyppige residiv og mange behandlingslinjer, generelt har dårligere prognose. Ved en beregning av alvorlighet som absolutt prognosetap i en metodevurdering vil samtidig en høyere alder lenger ut i sykdomsforløpet påvirke absolutt prognosetap i motsatt retning.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av myelomatose

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt. Det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib og karfilzomib) og andre typer legemidler som daratumumab og panobinostat (histondeacetylase-hemmer). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge

¹ ASCT – Autolog stamcelletransplantasjon

overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter.

Behandling med elotuzumab er godkjent i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling. Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer i andre linje og senere. Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer, blant annet pasientens alder og komorbiditet, respons på og toleranse for tidligere behandling.

Komparator

I ELOQUENT-2 studien lenalidomid og deksametason.

Elotuzumab

Elotuzumab (Empliciti®) er et monoklonalt antistoff som gis som infusjon til behandling av residiv eller refraktær myelomatose (RRMM). Antistoffet er rettet mot et protein (SLAMF7) som uttrykkes i stor grad på myelomceller uavhengig av cytogenetiske avvik. Proteinet er også uttrykt på NK-celler, normale plasmaceller og andre immunceller, men er ikke påvist i normalt, solid vev eller i hematopoetiske stamceller. Elotuzumab aktiverer NK-celler direkte gjennom både SLAMF7-signalveien og Fc-reseptorer, og forsterker dermed aktiviteten mot myelomcellen in vitro. Dette gir celledød av myelomceller via antistoffavhengig cellulær cytotoksitet og makrofagmediert antistoffavhengig cellulær fagocytose. I prekliniske modeller har elotuzumab vist synergistisk aktivitet i kombinasjon med lenalidomid, pomalidomid eller bortezomib.

Empliciti fikk nylig godkjent indikasjon også i kombinasjon med pomalidomid og deksametason, til behandling av pasienter med RRMM som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, når sykdomsprogresjon er vist med siste behandling.

Det er bestilt en forenklet metodevurdering for dette bruksområdet (ID2018_126).

Indikasjon

Empliciti er indisert, i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling.

Dosering

For denne bruken er den anbefalte dosen med Empliciti 10 mg/kg administrert intravenøst hver uke (28-dagers syklus) på dag 1, 8, 15 og 22 i de første to syklusene og deretter hver 2. uke på dag 1 og 15.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert i de kliniske studiene er infusjonsrelaterte reaksjoner, diare, herpes zoster, nasofaryngitt, hoste, lungebetennelse, øvre luftveisinfeksjon, lymfopeni og vektreduksjon.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt i forbindelse med godkjenning av elotuzumab er basert på en randomisert, åpen studie med 646 pasienter med residiverende myelomatose (ELOQUENT-2). Kombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason (ERd) ble sammenlignet mot kombinasjonen lenalidomid og deksametason (Rd) alene. Studien viste at progresjonsfri overlevelse (PFS) med trippelregimet var signifikant bedre enn standardbehandling. I forbindelse med revurderingen har Legemiddelverket hatt tilgang på data fra den endelige overlevelsesanalysen der pasientene har hatt minimum 70 måneders oppfølging. I den

endelige analysen for totaloverlevelse (OS) var hasardratio på 0,82 (95,4% KI 0,68, 1,00) som oppfylte kravet til statistisk signifikans (p-verdi =0,0408). Median OS i endelig analyse var 48,3 måneder for ERd sammenliknet med 39,6 måneder i Rd armen.

Effekt av ERd i undergrupper

Det er generelt høy heterogenitet hos pasienter som inkluderes i studiene ved RRMM. Det er stor variasjon både med hensyn til pasientenes prognose/risikoprofil i tillegg til antall og type tidligere behandlinger. Effekten av legemidler kan derfor variere mellom ulike undergrupper.

I ELOQUENT-2 studien var forbedringer for PFS konsistente på tvers av undergrupper uavhengig av alder, risikostatus, tilstedeværelse eller fravær av cytogenetiske kategorier, antall tidligere behandlinger og residiverende eller refraktær status. For OS var det en trend mot bedre effekt av ERd sammenliknet med Rd hos pasienter med refraktær sykdom og for pasienter som hadde fått flere (to-tre) tidligere behandlinger.

Pasientgrunnlag i Norge

Ved en eventuell avgrensning i bruk til etter minst to eller minst tre tidligere behandlinger vil færre pasienter være aktuelle for elotuzumab enn det som var estimert ved første metodevurdering. Klinikere har gitt ulike anslag for antall mulige pasienter fra og med tredje linje, fra færre enn 25 til inntil 90, avhengig av i hvilket omfang pasientene er blitt behandlet med lenalidomid tidligere. Ved eventuell avgrensning til enda senere behandlingslinjer, fra og med fjerde linje, vil aktuelt pasientantall bli vesentlig lavere.

Aktuelle pasienter for behandling med elotuzumab – mulig avgrensning

Det vil spesielt være pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene som vil ha størst behov for behandling med legemidler slik som elotuzumab med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige per i dag. Pasienter som skal behandles med ERd kombinasjonen bør ikke ha vært refraktære under eventuell tidligere behandling med lenalidomid. Siden flere andre legemiddelregimer som blant annet inkluderer daratumumab og karfilzomib er besluttet innført etter å ha gjennomgått metodevurdering og prisforhandling, kan det eventuelt være aktuelt å stille krav om at flere av dagens tilgjengelige regimer skal ha vært benyttet først.

I den kliniske studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) ble det observert en trend i bedre effekt av ERd sammenliknet med Rd hos pasienter som hadde fått flere tidligere behandlinger, noe som støtter bruk av ERd hos pasienter med mer avansert sykdom. Foreløpig finnes det ikke data på hvor god effekten av elotuzumab er hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med andre nylig innførte legemidler som karfilzomib eller daratumumab. Det er forventet at pasientene som har blitt refraktære for proteasomhemmere og daratumumab vil ha effekt av elotuzumab fordi legemidlet har en annen virkningsmekanisme.

Pasienter som er mest aktuelle for behandling med elotuzumab - mulig avgrensning:

Krav om minst to eller minst tre tidligere behandlinger

Pasienter som kan være aktuelle for behandling med elotuzumab/lenalidomid/deksametason skal ha fått minst to eller minst tre tidligere behandlingslinjer ved myelomatose. Pasienter som tidligere har fått behandling med lenalidomid skal ikke ha vært refraktære for denne behandlingen (residiv under behandling eller innen 60 dager etter avsluttet behandling).

Økonomisk analyse

Sammenligning av legemiddelkostnader for de mest brukte legemiddelalternativene innenfor myelomatose basert på Sykehusinnkjøp HF sine beregninger omtales i kapittel 4.1 side 12 og 13 i rapporten.

Legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser

Kostnadseffektivitet

Totalpopulasjonen- minst én tidligere behandling

Elotuzumab har dokumentert effekt og godkjent medisinsk bruk i kombinasjon med lenalidomid og deksametason etter minst én tidligere behandling (ELOQUENT-2 studien.) Tidligere metodevurdering omfattet hele indikasjonen og konkluderte med at ERd ikke er kostnadseffektivt behandling sammenliknet med Rd. I totalpopulasjonen i studien hadde 48% av pasientene fått kun én tidligere behandling. Det som hadde størst innvirkning på IKER i den helseøkonomiske analysen, var PFS og OS estimerer i tillegg til antagelser om behandlingsvarighet og legemiddelkostnader. Effektestimerer som ble lagt inn i opprinnelig analyse bekreftes av nyere og mer robuste data basert på lengre oppfølgingstid i studien.

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) ga i mars 2019 et pristilbud til Sykehusinnkjøp HF. Beregnet IKER med nye priser for elotuzumab og lenalidomid (LIS AUP eks. mva) og for øvrig de samme forutsetningene som i den forrige helseøkonomiske modellen er estimert til ■ millioner NOK.

Residiverende og refraktær myelomatose - minst to eller minst tre tidligere behandlinger

Det er en trend til forbedret OS (ERd versus Rd) hos pasienter som er refraktære eller har fått minst to-tre tidligere behandlinger, spesielt hos gruppen med tre tidligere behandlinger. Kun 16 % av pasientene i ELOQUENT-2 hadde fått tre tidligere behandlinger, og resultater fra analysene i subgrupper er usikre. Resultatene fra totalpopulasjonen i ELOQUENT-studien ble brukt som grunnlag for den relative effekten av ERd sammenliknet med Rd i den opprinnelige metodevurderingen. Det er ikke gjort nye analyser basert på effektresultater fra undergrupper i noen av metodevurderingene.

Budsjettkonsekvenser

I en sammenstilling av europeiske pasientdata fra 2016 fra syv europeiske land fikk kun 39 % av pasientene andrelinje behandling, en tredjedel av pasientene fikk tredjelinje behandling og kun 15 % av pasientene fikk mer enn tre linjer med behandling. I tidligere metodevurderinger er det antatt at ca. 175 pasienter er aktuelle for behandling i andre linje eller senere hvert år. Med en avgrensning av bruken til etter minst to eller minst tre tidligere behandlinger vil færre pasienter være aktuelle for elotuzumab. Klinikere har gitt ulike anslag på antall pasienter som vil være aktuelle for ERd ved en slik avgrensning; fra under 25 til 90 pasienter per år. Insidensen av myelomatose er 453 pasienter per år i henhold til data for 2017 fra Kreftregisteret. Det øvre estimatet på cirka 90 pasienter er basert på en antagelse om at cirka 30% av de 453 pasientene når frem til tredje linjebehandling, at cirka 50 % av disse har fått et lenalidomid-holdig regime og at cirka 60 % av disse igjen har blitt resistente for lenalidomid når de får tilbakefall og skal starte på tredjelinjebehandling. Det er ulik praksis i helseregionene når det gjelder omfang av behandling med lenalidomid i tidligere linjer. Mer omfattende bruk i tidligere linjer vil medføre at flere pasienter har blitt refraktære for lenalidomid

Budsjettkonsekvensen av eventuell innføring er antagelig i området ■-■ millioner NOK ved en innføring fra og med tredje linje, og i området ■-■ millioner NOK ved en innføring fra og med fjerde linje.

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. Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulike forløp. De fleste pasientene opplever residiv av sykdommen, og må ha flere behandlingslinjer. En del pasienter gjennomgår mer enn fem behandlingslinjer. Det er en trend til forbedret totaloverlevelse ved elotuzumab, lenalidomid, deksametason (ERd) sammenlignet med lenalidomid og deksametason (Rd) hos pasienter som er refraktære eller har fått minst to-tre tidligere behandlinger, spesielt hos gruppen med tre tidligere behandlinger. Resultatene fra totalpopulasjonen i ELOQUENT-studien ble brukt som grunnlag for den relative effekten av ERd sammenlignet med Rd i den opprinnelige metodevurderingen.

Det er ikke gjort nye analyser basert på effektresultater fra undergrupper. Med tilbudt LIS-AUP er behandling med ERd etter minst én tidligere behandling sannsynligvis ikke kostnadseffektiv. Det er ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å lage modeller som vurderer kostnadseffektivitet av behandling langt ute i behandlingslinjene. Budsjettkonsekvens reduseres ved innføring av behandling i senere behandlingslinjer. Sammenligning av månedskostnader i LIS-AUP, inkludert mva for kombinasjonsbehandling med lenalidomid er vist i tabell (tabell 5, side 13 i rapporten og i tabell 2 i notatet fra Sykehusinnkjøp). Kombinasjonen med elotuzumab fremstår som mer kostbar enn andre alternativer. Den relative effekt mellom disse alternativene er ikke kjent. Fagdirektørene anbefaler at elotuzumab (Empliciti®) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke innføres til behandling av myelomatose.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Relativ effekt mot andre behandlingsalternativer etter tredje linje er ikke dokumentert.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei

	Metode	Kommentar
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, datert 11. desember 2019](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Elotuzumab%20\(Empliciti\)_ID2_018_040%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Elotuzumab%20(Empliciti)_ID2_018_040%20-%20hurtig%20metodevurdering.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/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 06. januar 2020

Sak til beslutning: ID2018_040 Elotuzumab ved refraktær eller residiv myelomatose. Revurdering

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_040 Elotuzumab ved refraktær eller residiv myelomatose. Revurdering

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.01.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg ID2018_040 Elotuzumab (Empliciti®) ved behandling av refraktær og residiverende myelomatose. Forenklet revurdering.

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

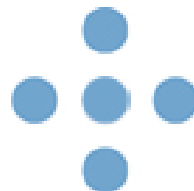
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.04.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	11.06.2018
Kontakt med produsent opprettet	Ikke relevant
Dokumentasjon mottatt	Ikke relevant
Start metodevurdering	11.06.2018
Fageksperter kontaktet første gang	08-2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	09-2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	29.11.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	06.01.2020
Dato mottatt i RHF-ene	06.01.2020
Dato for supplerende opplysninger	Mottatt tilleggskumentasjon fra BMS 08.03.2019 Tilgang på endelige OS-data fra fase III RCT 08.07.2019
Dato for ny pris gitt	25.03.2019 (forhandlinger senere) Firma bekreftet 05.12.2019 at tilbudet av 25.03.2019 skulle ligge til grunn for beslutning.
Dato for prisnotat	11.12.2019
TID	

Logg ID2018_040 Elotuzumab (Empliciti®) ved behandling av refraktær og residiverende myelomatose. Forenklet revurdering.

Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	Tid regnet fra dato for bestilling (11.06.2018) til ferdigstilt rapport: 646 dager Tid fra mottatt pristilbud: 233 dager Tid fra tilgang på endelige OS data: 144 dager

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 004-2020 ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra®) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII

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 ang. *Emicizumab (Hemlibra)* som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

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 behandlingsmetode.

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. *Emicizumab (Hemlibra®)* innføres ikke som rutineprofylakse til behandling av voksne pasienter med hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.
2. Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra®) kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_066 *Emicizumab (Hemlibra)* som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. januar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova § 23, 1. ledd.

ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra ®) Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at emicizumab (Hemlibra®) ikke innføres som rutineprofylakse til behandling av voksne pasienter med hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra ®) kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

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 metodevurdering i henhold til bestilling *ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra®). Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Roche og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Hemofili A er en arvelig sykdom som skyldes redusert eller manglende aktivitet av koagulasjonsfaktor VIII (FVIII). FVIII er en komponent i koagulasjonskaskaden, og er nødvendig for å fremme koagulasjon. Nedsatt evne til koagulasjon fører til økt risiko for alvorlig og livstruende blødning. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv. I hovedsak er det gutter som har denne sykdommen, mens jenter hovedsakelig blir bærere av tilstanden og kan overføre den videre til sine barn.

Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv FVIII. Pasienter som har mindre enn 1 % av normal FVIII-aktivitet i blodet har hemofili i alvorlig grad. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødninger og hjerneblødninger.

Faktoraktivitet mellom 1 og 5 % kalles moderat hemofili. Er faktoraktiviteten mellom 5 og 40 %, kalles det mild hemofili. Ved moderat hemofili kan ledd- og muskelblødninger oppstå spontant eller etter mindre traumer. Ved hemofili i mild grad oppstår det sjelden spontane blødninger, men det er stor risiko for blødning etter skader eller kirurgiske inngrep. Over tid vil gjentatte blødninger uten tilstrekkelig behandling kunne gi invalidiserende leddskader hos pasientene.

Alvorlighetsgraden av hemofili er uendret gjennom hele livet, og den er alltid den samme innen samme slekt.

Roche opplyser at det er cirka 330 pasienter med hemofili A i Norge. Det er bekreftet av norske klinikere ved tidligere metodevurderinger. Cirka 80-85 % behandles profylaktisk med FVIII, resten behandles ved behov. Denne metodevurderingen gjelder alvorlig hemofili A. Roche anslår at 189 pasienter har hemofili A av alvorlig grad (mindre enn 1% FVIII). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår knapt 200 pasienter. Det anslås at det er to til tre nye pasienter hvert år (som akkumuleres som følge av livslang behandling).

Alvorlighet og prognosetap

Før tilgang på effektiv behandling døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili A i barneårene. I løpet av de siste tiårene har tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Roche dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Roche har i dette tilfellet levert en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at emicizumab har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn dagens standardbehandling. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ikke norske nasjonale behandlingsretningslinjer for alvorlig hemofili A. I norsk klinisk praksis følges de nordiske retningslinjene som beskrevet i *Nordic Hemophilia Guidelines 2015*.

I følge retningslinjene er profylaktisk behandling med rekombinant faktor VIII (rFVIII) førstevalg ved alvorlig hemofili A. Hensikten med behandlingen er å forhindre blødning, stoppe pågående blødning og om mulig forhindre at gjentatte blødninger fører til kronisk invaliditet. Cirka 80-85 % av pasientene får profylaktisk behandling med rFVIII. Nordic Hemophilia Council anbefaler behandling fra ett-årsalderen.

Det finnes flere rFVIII-preparater på markedet. Disse inngår i anbudet LIS 1712 (blodkoagulasjonsfaktorer). Per i dag inngår 10 FVIII-produkter i LIS 1712.

Legemiddelverket og LIS-spesialistgruppe for koagulasjonsfaktorer anser disse som sammenlignbare med hensyn på effekt og sikkerhet.

Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er hele klassen av FVIII-preparater.

Behandling med emicizumab

Indikasjon

Emicizumab er indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med

- hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med antistoff mot FVIII
- alvorlig hemofili A (medfødt FVIII-mangel, FVIII < 1 %) uten antistoff mot FVIII.

Emicizumab kan brukes i alle aldersgrupper.

Denne metodevurderingen omhandler kun alvorlig hemofili A uten antistoff.

Virkningsmekanisme

Emicizumab er et humanisert monoklonalt modifisert immunglobulin G4 (IgG4) - antistoff med en bispesifikk antistoffstruktur. Emicizumab binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende FVIII som er nødvendig for effektiv hemostase. Emicizumab har ingen strukturlikhet eller homolog sekvens med FVIII, og induserer eller forsterker dermed ikke utviklingen av direkte inhibitorer av FVIII.

Dosering

Profylakse med FVIII kan fortsette de første 7 dagene med emicizumab-behandling. Anbefalt dose av emicizumab er 3 mg/kg én gang per uke de første fire ukene (startdose), etterfulgt av vedlikeholdsdose med enten 1,5 mg/kg én gang per uke, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke. Dosen administreres som en subkutan injeksjon.

For å bedre etterlevelse bør behandlingsregime for vedlikeholdsdose velges basert på legens og pasientens/omsorgspersonens preferanse.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert hos 10 % eller flere av pasientene behandlet med minst én dose emicizumab var: reaksjoner på injeksjonsstedet (20 %), artralgi (15 %) og hodepine (14 %). De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med emicizumab var trombotisk mikroangiopati og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av behandling med Hemlibra hos hemofili A pasienter uten faktor VIII-inhibitorer er hovedsakelig dokumentert gjennom studiene HAVEN 3 og NIS BH29768. Den innsendte dokumentasjonen for å vise relativ effekt og sikkerhet (intra-individuell analyse av gruppe D fra HAVEN 3) mellom FVIII og emicizumab anses som hensiktsmessig og tilstrekkelig for en kostnadsminimeringsanalyse.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Roche har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, *se omtale i kapittel 2, side 12-15 i metodevurderingsrapporten*. HAVEN 3 ble publisert etter litteratursøket (30. august 2018), *se kapittel 2.1 for nærmere omtale*. En relevant subpopulasjon fra HAVEN 3 ble overført fra observasjonsstudien NIS BH29768, og denne er derfor også inkludert i dokumentasjonspakken.

HAVEN 3 var en åpen, randomisert, fase 3-studie. Studien var sponset, utført og analysert av F. Hoffman-La Roche og Chugai Pharmaceutical. Relevant pasientpopulasjon i denne metodevurderingen er subpopulasjonen som tidligere fikk profylaktisk behandling med FVIII i NIS-studien (n=48). Disse pasientene ble rekruttert over til HAVEN 3, og utgjør majoriteten av gruppe D. En intra-individuell analyse av

disse pasientene ble gjort for å sammenligne blødningsraten for samme pasient da de mottok profylaktisk FVIII (i NIS-studien) vs. emicizumab (i HAVEN 3). *Tabell 2 i rapporten* viser at pasientene som fikk emicizumab hadde en lavere blødningsrate enn da de gikk på FVIII.

Studier som pågår

HAVEN 2 er en enarmet og åpen fase III studie som undersøker effekt, sikkerhet og farmakokinetikk i en pediatrikisk populasjon (under 12 år) med inhibitorer. Foreløpige analyser viser at emicizumab er effektiv også hos pasienter under 12 år. Resultater fra denne studien vil være av stor interesse, også for pasienter uten inhibitorer.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (LIS-AUP u/mva. for FVIII-preparater og maksimal AUP u/mva. for Hemlibra), er merkostnad for Hemlibra sammenlignet med FVIII-preparater:

NOK 442 079 per pasient over to år med dagens legemiddelpriser.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Hemlibra ved behandling av alvorlig hemofili A uten inhibitorer vil være i underkant av 10 millioner NOK i det femte budsjettåret. Beregningene gjelder kun for nydiagnostiserte pasienter (barn). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt- og sikkerhetsdata for emicizumab hos pediatrikiske pasienter med alvorlig hemofili A uten inhibitorer er svært begrenset, og særlig for barn i ett-årsalderen, som er relevant populasjon i metodevurderingen. Basert på data fra voksne, og pediatrikiske pasienter med inhibitorer, har man ekstrapolert effekt- og sikkerhetsdata over til pediatrikiske pasienter uten inhibitorer. Som følge av lik patofysiologi hos barn og voksne, emicizumabs virkningsmekanisme (uavhengig av inhibitorer) og sammenlignbare resultater med hensyn på farmakokinetikk, ble dette akseptert av EMA i forbindelse med utstedelsen av markedsføringstillatelse (MT). Det er i Norge lang klinisk erfaring i bruken av FVIII-produkter hos pediatrikiske pasienter.

Legemiddelverket mener at resultatene for gruppe D fra HAVEN 3 dokumenterer at emicizumab er sammenlignbar med FVIII-preparater for å kontrollere blødninger. Omregnet til årlige blødningsrater, kan det tilsynelatende virke som emicizumab har en noe bedre effekt enn FVIII-preparater. Observasjonsperioden i NIS-studien var kort (24 uker), og cirka 30 % av FVIII-pasienter utvikler inhibitorer mot FVIII. Standard behandling er å øke dosen og administrasjonsfrekvensen av FVIII over en periode på ett år eller mer. De fleste pasientene vil etter dette gå tilbake til normal dosering og med samme sykdomskontroll. I overgangsperioden mellom normal- og høydosering kan det tenkes at sykdomskontrollen blir dårligere og blødningsraten går noe opp.

Kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes i tilfeller der det gjennom dokumentasjon er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for intervensjonen og komparator. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at emicizumab ikke er mindre effektiv enn FVIII-preparater til å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med alvorlig hemofili A uten inhibitorer.

Det er observert utvikling av antistoffer mot emicizumab. Det er foreløpig usikkert hvordan dette vil påvirke behandlingseffekten over tid. Det var ellers få alvorlige bivirkninger i gruppe D og ingen var relatert til emicizumab, ifølge utprøver.

Pristilbud

Roche har 18.10.2019 etter prisforhandling tilbudt nye priser, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 25. oktober 2019*. Emicizumab (Hemlibra®) er allerede godkjent til bruk hos hemofili-A-pasienter med antistoff. Sykehusinnkjøp mener at forhold knyttet til tidsperspektiv, administrasjonskostnader og svinn på grunn av pakningsstørrelse må belyses for å synliggjøre helseforetakenes reelle utgifter ved eventuell innføring av Hemlibra.

Hensynet til bivirkninger gjør at Hemlibra har en mer spesifikk dosering enn FVIII-produktene. Det innebærer at mengden svinn vil være større for Hemlibra. Legemiddelsvinn forstås her med at ikke hele legemiddelmengden per pakke benyttes, og resterende mengde kasseres. Sykehusinnkjøp mener legemiddelsvinn vil være av betydning for de faktiske kostnadene for helseforetakene i denne saken og har derfor gjort beregninger hvor legemiddelsvinn er inkludert. Størrelsen på pakningene fører til at legemiddelsvinn er størst for pasienter med lav vekt. Se tabell tre i notatet for oversikt over årskostnader for Hemlibra sammenliknet med de øvrige FVIII –preparater som inngår i LIS-anbudet for blodkoagulasjonsfaktorer.

Sykehusinnkjøp har vurdert årlige legemiddelkostnader for voksne for Hemlibra og sammenliknet med de øvrige FVIII-preparatene. Beregningene baserer seg på gjennomsnittlig SPC-dosering for en pasient på 75 kg, tilbudspris for Hemlibra og gjeldende anbudspriser for de øvrige FVIII-preparatene. Beregningene er presentert i tabell to fra notatet. Alle priser er oppgitt i LIS-AUP inkl. mva.

Produkt	Årskostnad

Tabell 2 Sammenlikning av Hemlibra med øvrige FVIII-preparater. Beregninger basert på pasient 75 kg og gjennomsnitt antall IE/kg fra SPC, og uten kast. Alle priser i LIS-AUP inkl. mva

Som det framgår av tabellen har [redacted] enn de andre FVIII-preparatene. [redacted]

Emicizumab (Hemlibra®) har en [redacted] enn de andre FVIII-preparatene.

[redacted]
[redacted]
[redacted] *Se tabeller i notatet.*

Innspill fra firma Roche

Emicizumab (Hemlibra®) vil ikke erstatte FVIII-preparater, men kun brukes unntaksvis av medisinske årsaker. Pasientgrunnet er svært begrenset. *Se vedlagte innspill, datert 28. november 2019.*

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. Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra®) kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon. Fagdirektørene anbefaler at emicizumab (Hemlibra®) ikke innføres som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja

	Metode	Kommentar
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, datert 25. oktober 2019](#)
4. Lenke til [Innspill fra Roche, datert 28 november 2019](#)
5. Lenke til rapport: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20\(Hemlibra\)_ID2_018_066%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20(Hemlibra)_ID2_018_066%20-%20hurtig%20metodevurdering.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/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 20. november 2019

Sak til beslutning: ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_066: Emicizumab (Hemlibra) Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har i møtet i Bestillerforum RHF 18.11.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver
Tlf: 404 54 081

NYE METODER

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

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

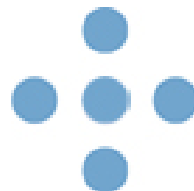
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	16.06.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	27.08.2018
Kontakt med produsent opprettet	27.08.2018
Dokumentasjon mottatt	05.02.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	06.06.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	20.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	16.08.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	18.11.2019
Dato mottatt i RHF-ene	20.11.2019
Dato for supplerende opplysninger	bedt om 20.02.2019- mottatt 21.02.2019 bedt om 24.05.2019- mottatt 24.05.2019 bedt om 31.05.2019-mottatt 14.06.2019 og 04.07.2019
Dato for ny pris gitt	18.10.2019
Dato for prisnotat	25.10.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	

Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	192 dager, hvorav 35 dager i påvente av dokumentasjon fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 157 dager.

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 005-2020 ID 2018_006 Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom
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 ang. *Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

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 behandlingsmetode.

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. *Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®)* kan innføres til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.
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. februar 2020, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_006 *Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. januar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova § 23, 1. ledd.

ID 2018_006 Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15. februar 2020, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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 metodevurdering i henhold til bestilling *ID2018_006 Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av BMS. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Nyrecellekarsinom

I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Cirka to tredjedeler av pasientene er menn. Median alder ved diagnose er cirka 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder. I løpet av de siste ti årene har antallet tilfeldige oppdagede svulster gradvis økt som et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser. Likevel synes det å være en reell økning i insidensen av nyrecellekarsinom både i Europa og på verdensbasis. Nyrecellekarsinomer (RCC) er en

histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillært og kromofobt, hvorav majoriteten er «klassisk» klarcellet karsinom som utgjør to tredjedeler av nyrecellekarsinomene. De øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Kirurgi er vanligste behandling av ikke-avansert sykdom. 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunkt. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett. Fem års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 %. Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk sykdom som ikke tidligere har mottatt behandling. Det estimeres fra BMS at dette utgjør cirka 200 pasienter årlig. Antagelsen om 200-250 pasienter årlig støttes også av norske klinikere.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes til å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har brukt en kvantitativ metode for tentative beregninger av alvorlighetsgrad hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Disse beregningene finnes i *metodevurderingen side 56-58 (Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger)*. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på cirka 14 QALY. Beregningene er basert på anslått gjennomsnittsalder på 65 år i relevant norsk pasientgruppe.

Behandling i norsk klinisk praksis

Tidligere ubehandlede pasienter med nyrekreft behandles i førstelinje med enten sunitinib eller pazopanib. Legemiddelverket antar at pazopanib og sunitinib er likeverdige, både når det gjelder effekt og sikkerhet. Basert på de gjeldende LIS-anbefalingene, er pazopanib førstevalget til nye pasienter. Dersom pasientene får progresjon, vil de fleste bli behandlet med kabosantinib.

Behandlingsretningslinjer norsk klinisk praksis

Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster der klarcellet karsinom utgjør to tredjedeler av nyrecellekarsinomene. Kirurgi er fremdeles den viktigste behandlingsform ved nyrekreft dersom det er mulig. Ved metastatisk nyrekreft er kliniske faktorer avgjørende for prediksjon av overlevelse. De to mest brukte systemene er fra IMDC¹ og MSKCC². IMDC er utviklet på en pasientgruppe som er representativ for dagens behandling, og denne klassifiseringen ble brukt i studiene med kabozantinib og nivolumab/ipilimumab. IMDC systemet er tredelt: i) god prognose (ingen risikofaktorer), ii) intermediær prognose (en til to risikofaktorer) og iii) dårlig prognose (tre eller flere risikofaktorer). Pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Pasientene som er i prognosegruppen «god prognose» har en median forventet levetid på tre til fire år. Pasienter i prognosegruppen «dårlig prognose» har median overlevelse på mindre enn et år.

Betydningen av IMDC risikogruppering er validert for klarcellet RCC.

Det er et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft, utgitt av Helsedirektoratet i 2015 og sist oppdatert i august 2016. Retningslinjene er under revidering. Fem substanser har indikasjon for førstelinjebehandling: tivozanib, pazopanib, cabometyx, sunitinib, bevacizumab, med interferon og temsirolimus. Nylig har også immunterapi med kombinasjonen ipilimumab og nivolumab fått indikasjon til bruk i førstelinje. I norsk

¹ IMDC - Det internasjonale metastatisk-nyrecellekreft-database konsortiumet

² MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

klinisk praksis består standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt av norske sykehus i 2018 grunnet de da gjeldende LIS anbefalinger. I dagens LIS-anbefalinger er pazopanib anbefalt. Det antas at de to legemidlene har tilsvarende effekt i førstelinje, men noe ulik bivirkningsprofil.

Immunterapi (ipilimumab og nivolumab) kan være relevant for enkelte pasienter, men disse utgjør en mindre gruppe. European Association of Urology (EAU) har publisert retningslinjer med anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom. De er oppdatert i 2018. I disse anbefalingene differensieres anbefalinger avhengig av pasientens prognosestatus basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC- kriterier). Norske klinikere mener at disse anbefalingene i stor grad følges også i Norge. Den aktuelle pasientgruppen er pasienter med metastaserende nyrekreft på diagnosetidspunktet som ikke har vært behandlet tidligere. I tillegg er pasienten klassifisert som intermediær eller med dårlig prognose i henhold til IMDC kriteriene. *Figur 1, side 15 i metodevurderingsrapporten viser anbefalinger fra EAU.*

Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er sunitinib og pazopanib. De anses å være sammenlignbare med hensyn på effekt. Pazopanib er anbefalt til førstelinjebehandling av nyrekreft i det gjeldende LIS-anbudet. Legemiddelverket sammenligner derfor kombinasjonen nivolumab og ipilimumab mot pazopanib. Det antas i tråd med tidligere vurderinger at effekten av sunitinib og pazopanib er likeverdig, og Legemiddelverket bruker derfor data fra studiene direkte i analysen, men med legemiddelkostnader for pazopanib.

Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab

Indikasjon

Nivolumab:

- ✓ Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.
- ✓ Opdivo i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko.
- ✓ I tillegg er nivolumab godkjent til malignt melanom, ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom og plateepitelkreft i hode og hals.

Ipilimumab:

- ✓ Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko.
- ✓ Ipilimumab er også godkjent til behandling av malignt melanom, enten alene eller sammen med nivolumab.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som bindes til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor) på T-celler. PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som blokkerer PD-1 reseptoren slik at aktiveringen av T-celler og T-cellenes angrep på tumorcellene bremses. Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker T-celleresponsen.

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoxisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4). Normalt vil CTLA-4 nedregulere T-celleaktivering. Ipilimumab potenserer dermed T-celleaktivering.

Nivolumab og ipilimumab utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe tumorcellen.

Dosering

Anbefalt dose er 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uke de første 4 dosene, deretter 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 480 mg nivolumab hver 4. uke.

Begge administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter.

Behandling bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser ved immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i preparatomtalen.

Bivirkninger

I den kliniske studien var det flere pasienter som sluttet med nivolumab og ipilimumab på grunn av bivirkninger (22 %), enn med sunitinib (12 %). De vanligste bivirkningene sett ved kombinasjonsbehandlingen (over 20 % av pasientene) var fatigue, kløe, diaré, utsett og kvalme. Det ble sett minst en immunrelatert bivirkning hos 436 av 535 pasienter (81,4 %), og av disse ble 152 behandlet med høydose glukokortikoider.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er hentet fra den kliniske studien Checkmate-214, hvor kombinasjonene nivolumab og ipilimumab ble sammenlignet med sunitinib. Studien fant at kombinasjonsbehandlingen ga en median progresjonsfri overlevelse på 11,6 måneder, sammenlignet med 8,4 måneder for sunitinib. Median totaloverlevelse var ikke nådd for nivolumab og ipilimumab, og var 26 måneder for sunitinib. Totaloverlevelse etter 18 måneder var 75 % for nivolumab og ipilimumab og 60 % for sunitinib. Basert på det gjeldende LIS-anbudet, har Legemiddelverket valgt å bruke effektdata for sunitinib direkte fra den innsendte studien som proxy for pazopanib da pazopanib og sunitinib antas å være likeverdige.

Sikkerhet

De viktigste bivirkningene i modellen er utmattethet, anemi, diaré, høyt blodtrykk og hudbivirkninger.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet, se metodevurderingsrapporten, side 6 og 7.

Merkostnad for nivolumab og ipilimumab sammenliknet med pazopanib ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

560 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

475 000 NOK per vunnet leveår.

De fleste legemidlene i analysen inngår i LIS-onkologi-anbudet, og har derfor rabatterte priser. Merkostnad for nivolumab og ipilimumab sammenliknet med pazopanib ved bruk av rabattert pris er:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■■■■■ NOK per vunnet leveår

De største usikkerhetene er knyttet til fremskriving av overlevelse og lengde på behandlingen hos pasienter med vedvarende respons.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett
Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 71 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret med maksimal AUP, og ■■■ millioner NOK med dagens gjeldende LIS-priser. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Oppsummering fra Legemiddelverket

Til maksimal AUP er IKER omtrent 560 000 NOK/QALY. IKER er lavere med gjeldende LIS-priser for alle legemidlene i analysen (ca ■■■■■ NOK/QALY). Dataene for overlevelse er fortsatt nokså umodne, og det er usikkerhet knyttet til hvor lenge pasientene vil få behandling, dersom de har stabil sykdom. Legemiddelverket mener likevel at usikkerhet ikke er større enn det som kan forventes for denne sykdommen.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har mottatt et nytt pristilbud fra BMS, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 27. november 2019*. BMS er leverandør av både ipilimumab og nivolumab. Prisene BMS bekreftet 22.11.2019 vises i tabell i notatet.

Dette tilsvarer en årskostnad per pasient i år én på ■■■■■ NOK med tilbudt LIS-AUP. For år to blir kostnaden ■■■■■ NOK (■■■■■ NOK per måned). Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC³ og med «vial sharing» (person 75 kg, 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert i.v. hver 3. uke for de første 4 dosene. Etterfølges av 2. fase der nivolumab som monoterapi administreres i.v. som enten 240 mg hver andre uke eller som 480 mg hver fjerde uke). Uten «vial sharing» er tilsvarende kostnader for år én og år to henholdsvis ■■■■■ NOK og ■■■■■ NOK.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp HF

Merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår ved bruk av kombinasjonen ipilimumab og nivolumab i førstelinje hos pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom er 559 464 NOK basert på maks AUP, og ■■■■■ NOK basert på tilbudt rabattert pris.

Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp estimerer at behandling av de aktuelle pasientene med ipilimumab og nivolumab vil ha en årlig budsjettvirkning på ■■■ MNOK inkl. mva i det femte budsjettåret basert på LIS AUP pris.

Anbefalinger om behandling i andre land

Medisinrådet Danmark 13052019

Medisinrådet anbefaler nivolumab i kombinasjon med ipilimumab som mulig standardbehandling til pasienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling. Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem

³ SPC – Summary of Product characteristics

lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med sunitinib og pazopanib, som er dansk standardbehandling. Medicinrådet anbefaler, at der i klinikken systematisk indsamles relevante effekt- og bivirkningsdata for patienter med mRCC, der sættes i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og eventuel efterfølgende behandling. Efter 2 år vil Medicinrådet tage stilling til, om anbefalingen fortsat skal gælde.

Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en vigtig klinisk merværdi sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet i sammenligning med sunitinib er moderat. Medicinrådets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer.

NT-rådet Sverige 14062019

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

att kombinationen av Opdivo och Yervoy bör användas till vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos.

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög. Åtgärdens effektstorlek är måttlig. Tillståndet är vanligt. Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg. NT-rådets rekommendation är att Opdivo i kombination med Yervoy bör användas vid avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos eftersom tillståndets svårighetsgrad är mycket hög och behandlingen i studier har visat statistiskt signifikant bättre effekt än jämförbara behandlingsalternativ.

Storbritannia (NICE) 15.05.2019

Nivolumab with ipilimumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for adults with untreated advanced renal cell carcinoma that is intermediate- or poor-risk as defined in the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium criteria. It is recommended only if the conditions in the [managed access agreement](#) for nivolumab with ipilimumab are followed.

This recommendation is not intended to affect treatment of nivolumab with ipilimumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Why the committee made these recommendations

Current treatment for untreated advanced renal cell carcinoma is usually pazopanib, sunitinib, tivozanib or cabozantinib.

For people with untreated advanced renal cell carcinoma that is at intermediate or high risk of getting worse, the results of a clinical trial (CheckMate 214) show that nivolumab with ipilimumab is more effective than sunitinib in the short term, but its long-term effects are uncertain.

Nivolumab with ipilimumab has the potential to be cost effective, but more evidence is needed to address the clinical uncertainties. Longer-term follow-up of patients in CheckMate 214 would help to address the uncertainties about how long people live, and how long they live without their disease getting worse. Therefore, nivolumab with ipilimumab is recommended for use in the Cancer Drugs Fund for people who have

untreated advanced renal cell carcinoma, while the manufacturer of nivolumab and ipilimumab collects further data.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS). Avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom er en alvorlig tilstand, med et beregnet absolutt prognosetap på cirka 14 QALY. Metoden som her vurderes er kostnadseffektiv, gitt det absolutte prognosetap. Fagdirektørene anbefaler at ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei

	Metode	Kommentar
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Gjeldende retningslinjer må oppdateres i tråd med beslutningen i Beslutningsforum.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, datert 27 november 2019](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolum%20\(Opdivo\)_ID2018_006-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolum%20(Opdivo)_ID2018_006-%20hurtig%20metodevurdering.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/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 9. desember 2019

Sak til beslutning: ID2018_006 Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_006 Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 09.12.2019 klarert at rapporten 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

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

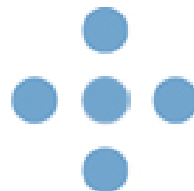
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	01.02.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	29.03.2018
Kontakt med produsent opprettet	26.01.2018
Dokumentasjon mottatt	16.11.2018
Start metodevurdering	19.11.2018
Fageksperter kontaktet første gang	04.09.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	26.09.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	15.11.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	09.12.2019
Dato mottatt i RHF-ene	09.12.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 16.10.2019, mottatt 07.11.2019
Dato for ny pris gitt	22.11.2019
Dato for prisnotat	27.11.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID2018_006 Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	364 dager, hvorav 22 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 342 dager.

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 006-2020 ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua®) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer

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 ang. *Lorlatinib (Lorviqua®) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

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 behandlingsmetode.

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. *Lorlatinib (Lorviqua®)* innføres ikke til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.
2. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av denne behandlingen sammenlignet med dagens standardbehandling.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID ID2018_092 *Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. januar 2020

Unntatt offentlighet:

ID 2018_092 Lorlatinib (Lorviqua®) til ALK-positiv avansert ikke – småcellet lungekreft (NSCLC) i andre - eller senere behandlingslinjer

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lorlatinib (Lorviqua®) ikke innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.

Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av denne behandlingen sammenlignet med dagens standardbehandling.

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 metodevurdering i henhold til bestilling *ID2018_092 Behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av firmaet Pfizer. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Denne metodevurderingen omhandler lorlatinib til andrelinjebehandling av ALK-positiv NSCLC. Innsendt dokumentasjon kunne ikke anvendes for å fastslå størrelsen på relativ effekt. Legemiddelverket har derfor gjort en forenklet metodevurdering basert på effekt og sikkerhet av lorlatinib samt legemiddelkostnader for behandling av denne pasientgruppen sammenlignet med relevant behandling.

Den generelle kliniske effekten av lorlatinib ved andrelinjebehandling av ALK-positiv NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT). Lorlatinib har fått betinget MT, og har for tiden en pågående fase III studie, B7461006, i førstelinje ALK-positiv NSCLC. Det er forventet at klinisk studierapport er ferdig i august 2020.

Aktuell pasientgruppe i norsk klinisk praksis er liten og trolig tidsbegrenset på grunn av pågående studie med lorlatinib i førstelinje ALK-positiv NSCLC. Legemiddelverket har

avgrenset vurderingen til andrelinjebehandling. Cirka 22 pasienter er aktuelle for andrelinjebehandling med lorlatinib hvert år i Norge.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Ikke-småcellet lungekreft, ALK - positiv

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge, og utgjør cirka 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2016 ble det registrert 3 080 nye tilfeller. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er den vanligste typen og rammer 80-85 % av lungekreftpasienter. Ifølge statistikk fra Kreftregisteret har cirka 70 % av alle pasienter med NSCLC et langkommet stadium (stadium IIb-IV) allerede ved diagnosetidspunktet, og kurativ behandling er ikke mulig. Fem-års overlevelse hos denne pasientgruppen er lav, med ett-års overlevelse etter behandling på under 30 %. For NSCLC er langtidsoverlevelse ved begrenset sykdom 15 % og ved utbredt sykdom er den 0–1 %. I perioden 2007-11 var fem-års relativ overlevelse for alle stadier 12,1 % for menn og 16,8 % for kvinner.

Translokasjoner som involverer anaplastisk lymfom kinase (ALK)-genet på kromosom 2 resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK) som virker som en onkogen driver og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. ALK translokasjonen er påvist i 2-5 % av NSCLC pasienter. Den synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men er påvist også hos røykere. Hjernemetastaser er vanlige ved ALK-positiv NSCLC, og forekommer hos 30 % av ny-diagnostiserte pasienter. Forekomsten kan øke til 70 % hos pasienter som har progrediert på målrettet behandling i første linje.

Pfizer har estimert at det i andrelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC vil være rundt 30 nye pasienter årlig.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighet fordi størrelsen på relativ effekt ikke kan etableres og den helseøkonomiske modellen ikke er validert. Legemiddelverket har tidligere vurdert at avansert ALK-positiv NSCLC er alvorlig. Tilstanden er uhelbredelig, og behandling har kun livsforlengende og palliativ effekt.

Komparator

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener lorlatinib i hovedsak vil erstatte standard platina dublett (karboplatin og vinorelbin) i andrelinjebehandling etter alektinib, men i noen tilfeller kan karboplatin i kombinasjon med pemetreksed eller kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi også benyttes. Ettersom dette ikke er det mest brukte for tiden, anser Legemiddelverket at mest relevant komparator for denne metodevurderingen er platina dublett.

Andre – og senere behandlingslinjer av ALK positiv NSCLC

Behandling med lorlatinib

Indikasjon

Lorlatinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med (ALK)-positiv avansert NSCLC der sykdommen har progrediert etter:

- alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller
- krizotinib og minst én annen ALK-TKI.

Virkningsmekanisme

Lorlatinib er en selektiv, adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv hemmer av ALK- og c-ros-onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinase.

Dosering

Den anbefalte dosen er 100 mg lorlatinib oralt én gang daglig.

Det anbefales å fortsette behandlingen med lorlatinib så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, uten at det oppstår uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene var hyperkolesterolemi (84,4 %), hypertriglyseridemi (67,1 %), ødem (54,6 %), perifer nevropati (47,8 %), kognitive effekter (28,8 %), fatigue (28,1 %), vektøkning (26,4 %) og stemningseffekter (22,7 %). Dosereduksjoner på grunn av bivirkninger forekom hos 23,4 % av pasientene som fikk lorlatinib.

Behandlingsretningslinjer ALK-positiv NSCLC

Behandlingen er ikke kurativ, men livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Alle pasienter med ikke-plateepitelhistologi skal være testet for epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)- og ALK-mutasjoner. Dersom slike påvises, skal pasientene tilbys målrettet behandling i første linje. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling, enten med immunterapi, målrettet behandling eller cellegift. For noen pasienter vil flere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt.

ALK-positiv NSCLC – målstyrt behandling i første linje

Nasjonalt handlingsprogram anbefaler at TKI-behandling med alektinib (600 mg x2) bør gis i førstelinje inntil progresjon. Dersom crizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x1 med mat) gis etter tidligere behandling med crizotinib.

Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, G1202R. Lorlatinib er rapportert å være virksom tross tilstedeværelse av G1202R, men ingen av de tilgjengelige ALK-hemmerne har effekt mot denne mutasjonen. Retningslinjene ble nylig oppdatert med følgende anbefaling: Inntil godkjenning av flere ALK-hemmere foreligger, anbefales kjemoterapi kombinert med immunterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC etter ceritinib eller alektinib. Immunterapi direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk. I tidligere retningslinjer var kjemoterapi (platina dublett i form av karboplatin og vinorelbin) anbefalingen ved progresjon på alektinib.

Ved progresjon på krizotinib kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x1 med mat) gis. Ceritinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne med ALK-positiv avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib. Beslutningsforum besluttet 21.10.2019 at brigatinib (Alunbrig®) kunne innføres til behandling av voksne pasienter tidligere behandlet med krizotinib. Samtidig avbestilte Bestillerforum RHF nasjonal metodevurdering av alektinib (Alecensa®) til andrelinjebehandling av ALK positiv NSCLC.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Lorlatinib fikk betinget markedsføringstillatelse 06.05.2019 til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC der sykdommen har progrediert etter alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller krizotinib og minst én annen ALK-TKI. For aktuell pasientpopulasjon er det et stort udekket behov for ny terapi, og EMA¹ vurderte at en betinget markedsføringstillatelse basert på studien B7461001 var mulig ettersom Pfizer vil kunne bruke resultater fra en pågående studie (B7461006) til å supplere effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen for lorlatinib. B7461006 er en fase III, randomisert, åpen studie av lorlatinib sammenlignet med krizotinib i førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv NSCLC (resultater forventes i august 2020).

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt for betinget markedsføringstillatelse er basert på studie B7461001 og kalt Profile 1001. Dette var en fase 1/2 studie hvor fase 1 estimerte maksimal tolerert dose og optimal dosering av lorlatinib ble fastsatt. Fase 2 av studien er den som inngår i metodevurderingen og som beskrives ytterligere.

Effektdokumentasjon

Effekten av lorlatinib til andrelinjebehandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC er dokumentert gjennom den enarmede studien Profile 1001. Foreløpig resultater fra studien viser objektiv responsrate (ORR) på 42,9 % og progresjonsfri overlevelse (PFS) på 5,5 måneder med lorlatinib.

Dagens behandling etter progresjon på alektinib er i hovedsak platina dublett (karboplatin og vinorelbin). I mangel av relevante studier for komparatorarmen har Pfizer utført en indirekte sammenligning (ITC) mot pemetreksed/docetaxel. Det er flere svakheter i innsendt ITC som at det ble brukt data fra ikke relevante kohorter for lorlatinib for å matche pasientpopulasjonen i komparatorstudiene. Kjemoterapien som ble brukt i analysene er også forskjellig fra norsk klinisk praksis. Tidligere linjer og typer terapi ser ut til å påvirke effekten av lorlatinib, og en sammenligning begrenset til kun andrelinjepasienter (EXP-3B) vil derfor være mest passende. Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lorlatinib sammenlignes med kjemoterapi siden det mangler pålitelige data for relativ effekt.

Legemiddelverket mener at den relative effekten ikke er godt dokumentert.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

En stor svakhet med studien Profile 1001 var at den ikke hadde noen komparatorarm. Det gjør at den relative effekten må etableres via en indirekte sammenligning. I norsk klinisk praksis vil lorlatinib i hovedsak bli brukt etter alektinib. Derfor er kohorten EXP3B (andrelinjebehandling) mest relevant. Kohortene EXP4 (tredjelinjebehandling) og EXP5 (fjerdelinjebehandling) er mindre aktuelle fordi det i disse tilfellene må ha vært brukt krizotinib og minst én annen ALK-TKI før lorlatinib. I norsk klinisk praksis starter alle nye pasienter opp på alektinib, og tredjelinje og senere behandling med lorlatinib vil være mindre aktuell.

Pasientpopulasjonen som er relevant for andrelinjebehandling (EXP3B) består av totalt 28 pasienter hvor enkelte av disse pasientene hadde fått tidligere kjemoterapibehandling, noe kliniske eksperter mener ikke er relevant for norsk klinisk praksis. Totalt sett er det derfor svært få pasienter som matcher norsk pasientpopulasjon. Studien Profile 1001 har foreløpig kort oppfølgingstid, og dette vil

¹ EMA – European Medicines Agency

kunne påvirke endepunktet responsvarighet (DoR). Legemiddelverket vurderer at den innsendte effektdokumentasjonen er svak på grunn av studiens design og det svært lave antallet pasienter. Dette kan gi stor usikkerhet i estimerer for relativ effekt for bruk i en kostnad-per-QALY analyse. Pfizer har utført en indirekte sammenligning, *se kapittel 2.3 for beskrivelse og vurdering av denne*.

Helseøkonomi

Legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser

Følgende forenklinger er gjort i budsjettanalysen:

- Karboplatin og vinorelbin i komparatorarmen blir gitt i 4 sykluser, noe som gir en kostnad på 26 074 NOK (AUP) per pasient
- Kostnader for å gi kjemoterapi er inkludert, 1, 356 NOK
- Median behandlingsslengde for lorlatinib er satt til 8,3 måneder og gir en kostnad per pasient på 590 818 NOK (AUP) per pasient

Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring av lorlatinib vil være på om lag 12 millioner kroner i året. Budsjettberegningene er forenklete og usikre.

Oppsummering fra Legemiddelverket

Effekt og sikkerhet av lorlatinib hos denne pasientgruppen er tidligere vurdert av EMA og dokumentert gjennom en betinget markedsføringstillatelse. Antall relevante pasienter for andrelinjebehandling med lorlatinib er antatt å være om lag 22 pasienter 5 år etter innføringen av lorlatinib.

Legemiddelverket har vurdert den indirekte sammenligningen (MAIC) og konkludert med så store svakheter i den innsendte analysen at det ikke var mulig å etablere relativ effekt mellom lorlatinib og relevant standard behandling (platina dublett). I fravær av dette har Legemiddelverket henvendt seg til kliniske eksperter for innspill vedrørende effekt av lorlatinib i forhold til dagens standard behandling. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at resultatene fra studien tyder på at lorlatinib har god effekt i forhold til dagens standardbehandling, og at bivirkningene ved behandling med lorlatinib virker håndterbare og er betydelig mindre enn ved kjemoterapi.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lorlatinib sammenlignes med kjemoterapi siden det mangler pålitelige data for relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Den innsendte helseøkonomiske modellen kan være relevant, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre lorlatinib står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med dagens standardbehandling i aktuell pasientgruppe.

Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring av lorlatinib vil være på om lag 12 millioner kroner, budsjettberegningene er forenklete og usikre.

Lorlatinib har fått betinget markedsføringstillatelse og har for tiden en pågående fase III studie, B7461006, i førstelinje ALK-positiv NSCLC. Det er forventet at klinisk studierapport er ferdig august 2020.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har vært i dialog med Pfizer som er leverandør av legemiddelet. *Se Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 5. desember 2019.* Pfizer har ikke levert et pristilbud, men har bekreftet maksimalpris. Det foreligger ingen rabatt. Maksimalpris er derfor lagt til grunn for Sykehusinnkjøps analyser.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Det er ikke mulig å beregne relativ effekt og dermed IKER for denne metoden da leverandør ikke har levert tilstrekkelig dokumentasjon. Ut fra beslutningsmyndighetens praksis vil en da som hovedregel ikke innføre en slik metode fordi en ikke har objektive forhold som setter beslutningsmyndigheten i stand til å gjøre en selvstendig vurdering ut fra gjeldende prioriteringskriterier. Hvis metoden innføres, vil det innebære en budsjettkonsekvens på cirka 12,3 MNOK.

Anbefalinger om behandling i andre land.

Det er ikke tatt beslutning om bruk av dette legemiddelet på denne indikasjonen i Danmark eller Sverige. NICE har startet denne vurderingen, og den er forventet ferdigstilt i mars 2020.

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. Legemiddelverket har tidligere vurdert at avansert ALK-positiv NSCLC er alvorlig. Tilstanden er uhelbredelig, og behandling har kun livsforlengende og palliativ effekt. Legemiddelverket har ved denne metodevurderingen ikke utført tentative beregninger av alvorlighet fordi størrelsen på relativ effekt ikke kan etableres og den helseøkonomiske modellen ikke er validert. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av denne behandlingen sammenliknet med dagens standardbehandling. Fagdirektørene anbefaler at lorlatinib (Lorviqua®) ikke innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft i andre eller senere behandlingslinjer.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Nei

	Metode	Kommentar
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Nei
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 5. desember 2019](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lorlatinib%20\(Lorviqua\)_ID2018_092-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lorlatinib%20(Lorviqua)_ID2018_092-%20hurtig%20metodevurdering.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/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 9. desember 2019

Sak til beslutning: ID2018_006 Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_006 Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 09.12.2019 klarert at rapporten 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

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

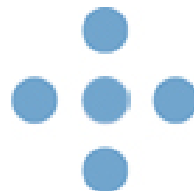
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.09.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	26.08.2019
Kontakt med produsent opprettet	20.09.2018
Dokumentasjon mottatt	27.05.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	18.10.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	28.06.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	21.11.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	18.12.2019
Dato mottatt i RHF-ene	18.12.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	Pristilbud ikke levert, men stadfestet maksimalpris
Dato for prisnotat	05.12.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Logg ID 2018_092 Lorlatinib (Lorviqua®) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	178 dager
---	-----------

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

**Sak 007-2020 ID 2018_093 Lanadelumab (Takhzyro®) til behandling av
hereditært angioødem**

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 ang. ID 2018_093 Lanadelumab (Takhzyro®) til behandling av hereditært angioødem til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

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 behandlingsmetode.

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. Lanadelumab (Takhzyro®) innføres ikke nå til behandling av hereditært angioødem.
2. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av dette legemiddelet sammenlignet med dagens behandling, og kostnaden for legemiddelet er høyere enn kostnaden ved etablert behandling.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_093 Lanadelumab (Takhzyro®) til behandling av hereditært angioødem, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 17. januar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova § 23, 1. ledd.

ID 2018_093 Lanadelumab (Takhzyro®) til behandling av hereditært angioødem

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Lanadelumab (Takhzyro®) ikke innføres nå til behandling av hereditært angioødem.

Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av dette legemiddelet sammenlignet med dagens behandling, og kostnaden for legemiddelet er høyere enn kostnaden ved etablert 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 metodevurdering i henhold til bestilling *ID2018_093 Lanadelumab til behandling av hereditært angioødem*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Shire/Takeda. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden og potensielt livstruende sykdom karakterisert av episodiske anfall med ødem (væskeansamling) i hud og slimhinner. Sykdommen er arvelig, og skyldes nedsatt konsentrasjon (HAE type I) eller nedsatt funksjon (HAE type II) av proteinet C1- esteraseinhibitor (C1-INH).

C1-INH er et viktig regulatorisk protein i komplementsystemet, som er en del av immunsystemet. Mangel på C1-INH kan gi en kronisk spontan komplementaktivering og økt mengde immunkomponenter som kan gi ødem. Peptidene bradykinin og kallikrein finnes også i uvanlig store mengder ved HAE, da C1-INH normalt også hemmer

produksjonen av disse. Bradykinin er trolig en viktig faktor for lekkasje av væske til vev og utvikling av ødem ved HAE-anfall.

Pasientgrunnlag i Norge

Prevalensen av HAE er anslått til 1 per 50 000 personer. Det er i dag diagnostisert cirka 100 personer med HAE i Norge. HAE er trolig underdiagnostisert, og faktisk antall personer med HAE i Norge er trolig høyere. Median alder ved debut er anslått å være rundt 25 år.

Hovedsymptomene er akutte, ikke-inflammatoriske ødemer i hud og slimhinner av ulik alvorlighetsgrad, som oftest i armer og ben eller ansiktet. Anfallet angriper ofte også mage og tarm, noe som kan gi betydelige magesmerter, diaré og oppkast. Anfall i mageregionen kan ofte forveksles med andre tilstander, for eksempel blindtarmbetennelse, og kan føre til sykehusinnleggelse og feilaktig behandling for andre tilstander. Anfall med hevelser i svelg og hals kan føre til luftveisobstruksjon og være livstruende. Slike anfall krever gjerne umiddelbar behandling. Det er også vanlig å få ødem i kjønnsorganer. I sjeldne tilfeller kan anfallene føre til hevelser i hjernen, noe som kan medføre hodepine, talebesvær, lammelser eller kramper. Det er særlig alvorlige anfall i mageregion og ansikt/luftveisregioner som krever anfallsbehandling.

Sykdommen har et individuelt forløp. Noen pasienter har flere behandlingskrevende anfall i måneden. Andre kan ha påvist nedsatt konsentrasjon eller funksjon av C1-INH, men får sjelden eller aldri anfall. Anfallene kan opptre med ukes til års intervall og kan fremprovoseres av traumer, psykisk og fysisk stress, hormonelle faktorer, infeksjoner og visse legemidler. Anfallene kan vedvare fra flere timer til ett til fem døgn. I tiden mellom anfall er pasientene fullstendig symptomfrie.

Alvorlighet og prognosetap

Den innsendte modellen er ikke validert fordi størrelsen på relativ effekt ikke kan etableres, og Legemiddelverket har derfor ikke beregnet et absolutt prognosetap (APT) for denne populasjonen. HAE er en sjelden og potensielt livstruende sykdom. Akutte hevelser i svelg og hals kan forløpe fatalt på grunn av luftveisobstruksjon, og mortaliteten hos udiagnostiserte/ubehandlede pasienter kan være 30 %.

Komparator

Shire/Takeda har valgt intravenøs behandling med human C1-inhibitorer (C1-INH) Cinryze® og Berinert® som komparatorer i den innsendte helseøkonomiske analysen, men relative effektestimater er estimert basert på indirekte sammenlikning mot Cinryze. I Norge har kun Cinryze markedsføringstillatelse som intravenøst administrert langtidsprofylakse ved HAE. Berinert er i Norge på det nåværende tidspunkt bare godkjent for akutt anfallsbehandling.

Nyere studier har vist at plasmaderiverte C1-INH 40-60 E/kg kroppsvekt gitt subkutant to ganger ukentlig reduserer antall anfall. Fordelen med subkutan administrasjon er enklere administrasjon og samtidig forbedret steady-state plasma konsentrasjon sammenlignet med C1-INH gitt intravenøst. Ingen C1-INH til subkutan administrasjon er i bruk i Norge på det nåværende tidspunkt. Berinert subkutan har fått markedsføringstillatelse i Norge med samme indikasjon som lanadelumab, men er foreløpig ikke markedsført. Metodevurdering av subkutan behandling med Berinert for langtidsprofylakse er bestilt. Legemiddelverket mener på bakgrunn av fremlagt dokumentasjon at intravenøs behandling med C1-INH er aktuell komparator for denne metodevurderingen.

Behandling av hereditært angioødem

Behandling med lanadelumab

Lanadelumab er et legemiddel til behandling av hereditært angioødem. Den generelle kliniske effekten ved behandling av hereditært angioødem er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT). Den innsendte dokumentasjonen er begrenset til den gruppen pasienter med hereditært angioødem som mottar langtidsprofylaksebehandling med C1-esteraseinhibitor (C1-INH). Denne pasientgruppen omfatter pasienter med et høyt forbruk av C1-INH; definert som mer enn 2000 IE C1-INH intravenøst hver tredje-fjerde dag. Kliniker legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at dette er en kjent pasientgruppe for behandlende spesialister i Norge. Forbruk av C1-INH er en prediktor for alvorlighetsgrad av sykdommen. Kliniker anslår at cirka 7-8 pasienter med høyt C1-INH-forbruk kan være aktuelle for behandling med lanadelumab i Norge.

Indikasjon

Lanadelumab er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av HAE hos pasienter som er 12 år eller eldre. Metodevurderingen er begrenset til bruk hos pasienter med høyt C1-INH-forbruk.

Virkningsmekanisme

Lanadelumab er et fullstendig humant, monoklonalt antistoff. Lanadelumab hemmer proteolytisk aktivitet av aktiv plasma-kallikrein. Økt plasma-kallikrein-aktivitet fører til angioødem-anfall hos pasienter med HAE via proteolyse av høymolekylær kininogen slik at det dannes spaltet kininogen og bradykinin. Lanadelumab gir vedvarende kontroll av plasma-kallikrein-aktivitet og begrenser derved bradykinin-dannelse hos pasienter med HAE.

Dosering

Anbefalt startdose er 300 mg som settes subkutant hver andre uke. Hos pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall, kan det vurderes å redusere dosen til 300 mg lanadelumab hver fjerde uke, særlig hos pasienter som har lav vekt. Lanadelumab er ikke indisert for behandling av akutte HAE-anfall.

Bivirkninger

Den vanligste (52,4 %) bivirkningen til lanadelumab var reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert smerter, erytem og blåmerker. Av disse var 97 % av mild intensitet, 90 % gikk over i løpet av én dag etter inntreden med en median varighet på 6 minutter.

Overfølsomhetsreaksjon (mild og moderat pruritus, ubehag og kribling i tungen) ble observert (1,2 %). Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal lanadelumab seponeres og relevant behandling igangsettes.

For ytterligere opplysninger henvises det til preparatomtale for lanadelumab.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes i dag ingen helbredende behandling av HAE, men det finnes muligheter for å forebygge og lindre anfall. Det finnes ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for HAE, kun europeiske retningslinjer. Behandlingen består av akuttbehandling ved anfall, korttidsprofylakse ved kjente triggere for anfall (tannbehandling, kirurgi) og langtidsprofylakse mot anfall for å redusere behovet for akuttbehandling. Før langtidsprofylakse vurderes bør det for alle pasienter diagnostisert med HAE også sikres at de har tilgang til akuttbehandling og at faktorer som trigger anfall bør unngås. Alle

pasienter diagnostisert med HAE skal ha anfallsbehandling. Behandlingsretningslinjene anbefaler også kortidsprofylakse før prosedyrer som kan utløse anfall; for eksempel tannekstraksjon og kirurgi.

Siden gjeldende bestilling kun omfatter langtidsprofylakse mot HAE-anfall, er behandling ved akutte anfall ikke omtalt videre i denne metodevurderingen.

Langtidsprofylakse skal vurderes individuelt til HAE-pasienter med alvorlige symptomer. Sykdomsaktivitet, anfallsfrekvens, pasientens livskvalitet, tilgjengelige helsetjenester, tilstrekkelig sykdomskontroll ved bruk av anfalls-legemidler samt pasientens preferanser skal tas i betraktning før oppstart av langtidsprofylakse. De europeiske retningslinjene angir at plasmaderivert C1-INH er den foretrukne behandlingen som langtidsprofylakse. Retningslinjen er fra 2017. Lanadelumab er ikke nevnt, siden legemiddelet ble godkjent i EU først i 2018.

Den europeiske retningslinjen foreslår subkutan administrasjon av plasmaderivert C1-INH i én dose på 40- 60 E/kg kroppsvekt som profylakse. Subkutan administrasjon anbefales (enklere administrasjon og forbedret steady-state-plasmakonsentrasjon) sammenlignet med intravenøs administrering.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Lanadelumab fikk markedsføringstillatelse i Norge 22.11.2018. De kliniske effektdataene som lå til grunn for godkjenning av lanadelumab var den placebokontrollerte fase III-studien **HELP-03**. Lanadelumab har orphan status. Estimer for relativ effekt i denne metodevurderingen er hentet fra en nettverksmetaanalyse (NMA) og indirekte sammenligning (ITC) mot human C1-hemmer (C1-INH (Cinryze-studien CHANGE part B)). Shire/Takeda har i tillegg gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. *Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier omtales i kapittel 2 i metodevurderingsrapporten.*

Effektdokumentasjon

HELP-03 er den eneste kilden til effektdata for lanadelumab.

HELP-studien var en multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert parallellgruppe, fase III studie av 125 forsøkspersoner (115 voksne og 10 ungdommer) med symptomatisk type I eller type II HAE. Forsøkspersonene ble randomisert i en av fire parallelle behandlingsarmer, stratifisert ved baseline anfallsfrekvens, i et forhold på 3:2:2:2 (placebo, 150 mg lanadelumab hver fjerde uke, 300 mg lanadelumab hver fjerde uke, eller 300 mg lanadelumab hver andre uke via subkutan injeksjon) over en 26-ukers behandlingsperiode. Ved slutten av behandlingsperioden, kunne pasienten gå over i en åpen forlengelsesstudie (HELP study-extension) eller en åtte ukers sikkerhetsoppfølgingsperiode. Baseline anfallsfrekvens ble kartlagt i løpet av en fire ukers «run-in» periode.

CHANGE-studien er gjennom litteratursøket funnet som effektdokumentasjon for intravenøs C1-INH (Cinryze). CHANGE-studien var en dobbelblindet, placebokontrollert fase III-studie med C1-INH (Cinryze) som profylakse mot HAE-anfall hos pasienter som var seks år og eldre. Inkluderte pasienter ble randomisert til behandling med placebo eller 1000 E intravenøs C1-INH, som ble gitt intravenøst to ganger ukentlig. Etter 12 ukers behandling krysset pasientene over til den andre behandlingsarmen uavhengig av hvilken arm de opprinnelig var randomisert til. Total behandlingsslengde var dermed 24 uker.

Livskvalitet

Selvrapportert endring i livskvalitet (QoL) var et tertiært endepunkt i HELP-03-studien. Pasientene opplevde en signifikant forbedring i QoL i alle tre lanadelumab-armene sammenlignet med placebo. QoL var ikke et endepunkt i CHANGE-studien. Ifølge Takeda/Shire var det ingen alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger hverken i HELP-03 eller CHANGE-studien.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

HELP-03 studien ble vurdert av europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) ved innvilgelse av markedsføringstillatelse for lanadelumab. Studien dokumenterer at lanadelumab i doseringen 300 mg hver andre uke/hver fjerde uke og 150 mg hver fjerde uke har behandlingseffekt for indikasjonen HAE. Den relative risikoreduksjonen sammenlignet med placebo varierte fra 73 % i 300 mg i hver fjerde uke-armen, til 87 % i 300 mg hver andre uke-armen. Dette tilsvarer en reduksjon på 1,5 anfall/4 uker (300 mg hver fjerde uke) og 1,75 anfall/4 uker (300 mg hver andre uke). Styrken 150 mg er ikke på markedet. Det ligger en usikkerhet i at det var relativt få pasienter i hver behandlingsarm, og dermed ubalanse i baseline demografiske og kliniske pasientkarakteristika. HAE er en sjelden lidelse, og disse begrensningene må forventes i studier med denne pasientpopulasjonen. Data for langtidseffekt og sikkerhet er også usikre.

I HELP-03 ble det gjort en subgruppeanalyse basert på anfallsrate ved inklusjon i studien, det vil si etter alvorlighetsgrad av sykdommen. Reduksjonen i anfallsrate var større for alle lanadelumab-armene sammenlignet med placebo.

Når det gjelder sikkerhet i HELP-03, vurderte EMA ved innvilgelse av MT at det var flere bivirkninger i samtlige lanadelumab-armene sammenlignet med placebo-armen. De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i HELP-03-studien var reaksjoner på injeksjonsstedet, smerte (43 % vs 29 % i placebo-arm), erytem (9,5 % vs 2,4 %) og blåmerker (7,1 % vs 0 %). Som forventet for et monoklonalt antistoff, ble det også sett både lokale og systemiske hypersensitivitetsepisoder. Forhøyede leverenzymmer er sett i studien, og pasienter med eksisterende forhøyede enzymer ble ekskludert ved studiestart. Ingen endringer i enzymnivå ble sett i HELP-03. Langtidsdata på sikkerhet er begrenset og usikre.

Det mangler direkte sammenligning med aktuell komparator som ifølge den europeiske behandlingsretningslinjen er førstevalg for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener derfor at en indirekte sammenlikning er nødvendig for å kunne etablere et mål på relativ effekt sammenliknet med aktuell komparator i Norge.

Indirekte sammenligning

Legemiddelverket har vurdert den innleverte NMA fra Shire/Takeda. På grunn av grunnleggende ulikhet mellom de to studiene og det svært lave pasientantallet i CHANGE part B, mener Legemiddelverket at indirekte sammenlikning av lanadelumab med C1-INH basert på CHANGE part B ikke er valid. Spredningsmålene rundt de relative effektestimatene er også svært vide. Legemiddelverket vurderer at analysene er for usikre til å kunne fastslå størrelsen på en mereffekt av lanadelumab sammenlignet med C1-INH basert på den indirekte sammenlikningen av HELP-03 og CHANGE part B. *For mer utfyllende beskrivelse av litteratursøk og indirekte sammenligning, se Appendiks 1, fra side 28 i metodevurderingsrapporten.*

Resultatene i studiene HELP-03 og CHANGE viser at det kan være klinisk relevante forskjeller i anfallsrate og tid til første anfall etter dag 0, til fordel for lanadelumab, selv om størrelsen på relativ effektforskjell ikke kan etableres på det nåværende tidspunkt. Basert på disse resultatene, mener Legemiddelverket at lanadelumab vil være til nytte for denne pasientgruppen, selv om det ikke er mulig å etablere størrelsen på relativ effekt. I tillegg er det ytterligere fordeler for pasientene med subkutan administrasjon og lengre administrasjonsintervall for lanadelumab sammenlignet med eksisterende behandling med C1-INH.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lanadelumab sammenlignes med C1-INH siden størrelse på relativ effekt ikke kan etableres. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell.

Pågående studier

Åpen forlengelse av HELP-03

Langsiktig sikkerhet og profylaktisk effekt av lanadelumab i forebygging av HAE-anfall vurderes i en pågående åpen forlengelse av HELP 03-studien. Totalt 212 voksne og unge forsøkspersoner med symptomatisk type I eller II HAE fikk minst én dose med lanadelumab i denne studien, inkludert 109 forsøkspersoner videreført fra HELP 03-studien og 103 nye eller ikke-videreførte forsøkspersoner (inkludert 19 forsøkspersoner fra en fase 1b-studien som hadde en historisk baseline anfallsfrekvens på ett eller flere anfall over 12 uker. Foreløpig analyse indikerer at effekten vedvarte opptil ett års behandling.

Helseøkonomi

Legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser

Hva henholdsvis firmaet og Legemiddelverket har vektlagt i sine vurderinger omtales nærmere i *Kapittel 3 Budsjettkonsekvenser, side 24 -25 i metodevurderingsrapporten*.

Den innsendte dokumentasjonen fra Shire/Takeda omfatter langtidsprofylakse mot HAE hos en begrenset del av godkjent populasjon; pasienter med høyt C1-INH-forbruk. I følge kliniker Legemiddelverket har kontaktet, omfatter denne populasjonen cirka 7-8 pasienter i Norge.

Legemiddelverket har ikke validert den innsendte helseøkonomiske analysen, og velger derfor å kun beregne budsjettkonsekvensene av å innføre lanadelumab basert på legemiddelkostnadene og følgende:

- Pasientantallet estimert av Shire/Takeda
- Godkjent dosering for lanadelumab fra SPC, dvs. 300 mg hver 2. uke
- En dosering på 2000 IE hver 3. eller 4. dag for aktuelle pasientpopulasjon
- Oppdaterte 2019 priser

Kliniker har anslått 7-8 pasienter, men siden Legemiddelverket ikke fikk en markedsfordeling med dette pasientantallet, velger Legemiddelverket å basere beregningene på Shire/Takedas estimat. Legemiddelverket har også valgt å inkludere i budsjettberegningene kun legemidlene som har indikasjon (MT) for aktuelle pasientpopulasjon dvs. C1-INH Cinryze og lanadelumab.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med lanadelumab (Takhzyro) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 7,8 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Med H-reseptpriser blir budsjettkonsekvens på cirka ■■■ millioner NOK (inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon fra Legemiddelverket

Hereditært angioødem er en uforutsigbar kronisk sykdom med stor variasjon i anfallsfrekvens og anfallsmønster. Metodevurderingen omfatter en begrenset pasientgruppe å være sterkt påvirket av sykdommen, og som har et høyt forbruk av C1-INH (prediktor for alvorlighetsgrad, direkte relatert til vanskelig kontrollerbar sykdom). I norsk klinisk praksis benyttes C1-INH (Cinryze og Berinert) som langtids-anfallsprofylakse. Disse gis intravenøst hver tredje-femte dag. Intravenøs og hyppig administrering er krevende for pasientene. I tillegg kan det forekomme gjennombrudds-anfall som kan være livstruende. Det medfører at det er et udekket behov for flere behandlingsalternativ, spesielt for pasienter med alvorlig sykdom og høyt forbruk av C1-INH. Lanadelumab har en annen virkemekanisme enn C1-INH, og gis subkutant hver andre uke.

COMP (*Committee for orphan medicinal products*) har i oktober 2018 vurdert lanadelumab sammenlignet med eksisterende terapi; dvs Cinryze/Berinert. Som diskutert også i denne rapporten, viser sammenligning mellom studiene HELP-03 og CHANGE at det er klinisk relevante forskjeller i anfallsrate og tid til første anfall etter dag 0, til fordel for lanadelumab selv om mål for relativ effektforskjell ikke kan etableres på nåværende tidspunkt. Det vurderes også å være en stor fordel for pasientene å kunne administrere legemidlet subkutant en til to ganger/måned sammenlignet med intravenøs infusjon hver tredje - femte dag.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lanadelumab sammenlignes med C1-INH siden det mangler pålitelige data for relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre kombinasjonsbehandling med lanadelumab står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med C1-INH for pasienter med HAE. Legemiddelverket mener på grunn av effektdataene fra primærstudiet, fordeler ved subkutan administrasjon og lengre administrasjonsintervall at pasientene vil ha nytte av behandlingen. Legemiddelverket har estimert at behandlingskostnader per pasient per år er om lag 4,6 millioner NOK hvis lanadelumab tas i bruk versus 3,3 millioner NOK hvis lanadelumab ikke tas i bruk (maks AUP).

Budsjettkonsekvens av å behandle aktuelle pasienter med lanadelumab (Takhzyro®) er cirka 7,8 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret (maks AUP), og cirka ■■■ millioner NOK (inkl. mva) når H-reseptpriser brukes i beregningen.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra firma Takeda, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 20. desember 2019.

Takeda tilbød 18.12.2019 etter prisforhandling følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
431017	Takhzyro 300mg, injeksjonsvæske, oppløsning. 1 hetteglass	177 375,30		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] millioner NOK [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 300 mg som settes subkutant hver 2. uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Takhzyro er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP. Behandlingen er livslang, men hyppigheten kan reduseres til hver 4. uke for pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall.

En sammenligning av kostnader ved behandling med Takhzyro og Cinryze viser at behandling med Takhzyro er mer kostbar enn behandling med Cinryze, selv for pasienter som behandles med dobbel dosering av Cinryze. Kostnadene ved standarddosering av Cinryze som ligger til grunn for effektsammenligningen (1000IE) er også vist i tabellen under (fra notatet).

Legemiddel	Årskostnad ved behandling
Takhzyro*	[REDACTED]
Cinryze#	[REDACTED]
Cinryze 2000IE§	[REDACTED]

*Dosert i henhold til SPC. #Dosert i henhold til SPC, innført etter metodevurdering 2012. LIS-AUP §Dobbel dose jfr SPC, ikke vurdert kostnadseffektivitet. LIS-AUP

Budsjettkonsekvenser

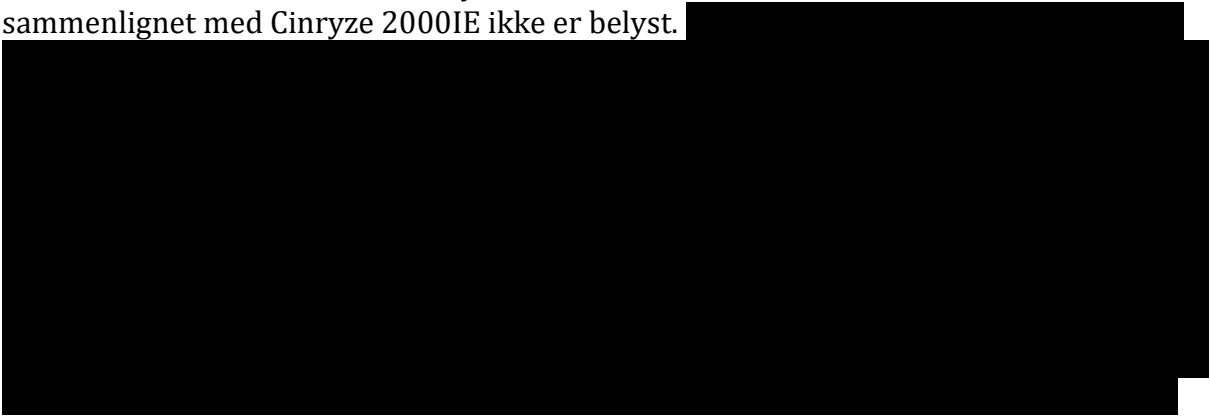
Basert på leverandørens anslåtte pasientestimat gir en eventuell innføring budsjettvirkning på om lag [REDACTED] NOK.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Legemiddelverket kunne ikke fastslå størrelsen på en mereffekt av lanadelumab sammenlignet med C1-INH 1000IE. Legemiddelverket mener likevel at lanadelumab vil være til nytte for denne pasientgruppen, i tillegg er det ytterligere fordeler for pasientene med subkutan administrasjon og lengre administrasjonsintervall for lanadelumab sammenlignet med eksisterende behandling med C1-INH.

En sammenligning av kostnader ved de ulike behandlingene viser at kostnadene ved behandling med Takhzyro overstiger kostnadene til dagens behandling, til og med når kostnadene til dagens behandling dobles. Det er ikke vurdert om dobbel dosering av dagens behandling er kostnadseffektiv.

Sykehusinnkjøp merker seg at det ikke var mulig å anslå størrelse på eventuell mereffekt av lanadelumab vs Cinryze 1000IE, samt at relativ effekt for lanadelumab sammenlignet med Cinryze 2000IE ikke er belyst.



Anbefalinger om behandling i Sverige, Danmark og Storbritannia

Det foreligger ingen anbefalinger fra NT-rådet i Sverige vedrørende bruk av lanadelumab.

Medisinrådet i Danmark har en pågående vurdering av behandling med lanadelumab på denne indikasjon. Medisinrådets anbefaling forventes 22. januar 2020.

NICE i Storbritannia ga i oktober 2019 følgende anbefaling:

Lanadelumab is recommended as an option for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people aged 12 and older, only if:

- they are eligible for preventive C1-esterase inhibitor (C1-INH) treatment in line with NHS England's [commissioning policy](#), that is, they are having 2 or more clinically significant attacks (as defined in the policy) per week over 8 weeks despite oral preventive therapy, or oral therapy is contraindicated or not tolerated
- the lowest dosing frequency of lanadelumab is used in line with the summary of product characteristics, that is, when the condition is in a stable, attack-free phase (see [section 2](#)) and
- the company provides lanadelumab according to the [commercial arrangement](#).

This recommendation is not intended to affect treatment with lanadelumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop. For young people, this decision should be made jointly by the clinician and the young person or the young person's parents or carers.

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.

Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden og potensielt livstruende sykdom. Det finnes i dag ingen helbredende behandling av HAE, men det finnes muligheter for å forebygge og lindre anfall.

Behandlingen består av akuttbehandling ved anfall, korttidsprofylakse ved kjente triggerer for anfall (tannbehandling, kirurgi) og langtidsprofylakse mot anfall for å redusere behovet for akuttbehandling. Alle pasienter diagnostisert med HAE skal ha anfallsbehandling, og de bør også ha korttidsprofylakse før prosedyrer som kan utløse anfall; for eksempel tannekstraksjon og kirurgi. Langtidsprofylakse skal vurderes individuelt til HAE-pasienter med alvorlige symptomer. Denne metodevurderingen omfatter pasienter som er sterkt påvirket av sykdommen.

I norsk klinisk praksis er plasmaderivert C1-INH den foretrukne behandling som langtidsprofylakse ved HAE. C1-INH gis intravenøst hver tredje til fjerde dag. Lanadelumab er et alternativ som langtidsprofylakse. Det gis subkutant hver andre uke, eventuelt hver fjerde uke ved stabil tilstand. Legemiddelverket anser at lanadelumab kan være til nytte for pasienter som har HAE av alvorlig grad/er sterkt påvirket av sykdommen. Størrelsen på mereffekten av lanadelumab sammenlignet med C1-INH er ikke etablert. Behandling med lanadelumab har høyere kostnader enn dagens behandling. Fagdirektørene anbefaler at lanadelumab (Takhzyro®) ikke innføres nå til behandling av hereditært angioødem.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Størrelse på relativ effekt sammenlignet med dagens behandling er ikke etablert, og kostnadseffektivitet er ikke beregnet.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som	Nei

	Metode	Kommentar
	for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 20. desember 2019](#)
4. Lenke til rapport: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lanadelumab%20\(Takhzyro\)_ID_2018_093-%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert%20versjon%202.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lanadelumab%20(Takhzyro)_ID_2018_093-%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert%20versjon%202.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/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 10. januar 2020

Sak til beslutning:

ID2018_093 Lanadelumab til behandling av areditært angioødem

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_093 Lanadelumab til behandling av areditært angioødem

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.01.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

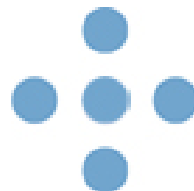
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.09.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.10.2018
Kontakt med produsent opprettet	22.10.2018
Dokumentasjon mottatt	02.05.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	11.09.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	28.10.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	21.11.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	10.01.2020
Dato mottatt i RHF-ene	10.01.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 23.08.2019, mottatt 17.10.2019
Dato for ny pris gitt	18.12.2019
Dato for prisnotat	20.12.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	203 dager, hvorav 55 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 148 dager.
---	--

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 008-2020 ID 2018_063 Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®) til behandling ved ny-diagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML)

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 ang. ID 2018_063 Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®) til behandling ved ny-diagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

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 behandlingsmetode.

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. Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®) innføres ikke til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapielatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasielaterte forandringer (AML-MRC).
2. Prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert relativ effekt, som er beheftet med betydelig usikkerhet.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_063 Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®) til behandling ved ny-diagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML), med vedlegg

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

Telefon: 74 83 99 00
Telefaks: 74 83 99 01
postmottak@helse-midt.no
Org.nr. 983 658 776

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 17. januar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova § 23, 1. ledd.

ID 2018_063 Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®) til behandling ved ny-diagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®) ikke innføres til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).

Prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert relativ effekt, som er beheftet med betydelig usikkerhet.

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 metodevurdering i henhold til bestilling *ID 2018_063: Vyxeos til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av firmaet Jazz Pharmaceuticals og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der udifferensierte myeloblaster i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte proliferasjonen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale erytrocytter, leukocytter og trombocytter, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Det skilles mellom *de novo* AML hvor patogenesen stort sett er ukjent, terapi-relaterte AML (t-AML) som utvikles etter

eksponering for leukemogen behandling (som stråling eller kjemoterapi) og sekundær AML (sAML) hvor sykdommen oppstår som følge av progresjon av en annen sykdom som myelodysplastisk syndrom (AML-MDS) eller myeloproliferativ neoplasme (MPN).

Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er blant annet AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC). Det er en type AML hvor minst 20 % av pasientens blod eller beinmarg er myeloblaster, og pasienten har en av de følgende tilstandene: 1) har hatt MDS eller MDS/MPN tidligere, 2) celler som har endret visse kromosomer som er like de man finner i MDS eller 3) minst 50 % av cellene (minst to typer blodceller) er unormale. Høyrisiko sekundær AML inkluderer t-AML og AML-MRC, som har vist seg å ha dårlig prognose og responderer dårlig på kjemoterapi.

Pasientgrunnlag i Norge

Totalt pasientgrunnlag for sekundær AML anslås til om lag 29 pasienter årlig. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener dette tallet er noe høyt.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasientpopulasjonen med sekundær AML som er behandlet med induksjonsbehandling og konsolidering med daunorubicin og cytarabin har et absolutt prognosetap (APT) mellom cirka 15 og 18 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling med cytostatikakombinasjon av cytarabin og antrasyklin

Cytarabin inngår i alle cytostatikakombinasjoner gitt for å indusere remisjon ved akutt myelogen leukemi. For pasienter opp til 65 år er standard behandling intensiv induksjonsbehandling med daunorubicin og cytarabin. Induksjonskur gis én eller to ganger (avhengig om remisjon oppnås etter første kur eller ikke). Pasienter som oppnår remisjon tilbys konsolidering med stamcelletransplantasjon (HSCT) hvis pasienten vurderes å ha nytte av det, eller for eksempel høydose cytarabin, avhengig av alder.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, revidert i 2018. Det finnes behandlingsretningslinjer for AML, men ingen som er spesifikke for undergruppene t-AML eller AML-MRC. Vanligvis består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling, og pasienter som oppnår remisjon tilbys konsolideringskur. Ved induksjonsbehandling gis daunorubicin, som doseres etter kroppsoverflate, og gis tre påfølgende dager. Deretter gis cytarabin 200 mg/m² kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i syv døgn. Induksjonsbehandling bør startes så snart som mulig og senest fem døgn etter at leukemi-diagnosen er stilt. For nærmere detaljer om behandling, se side 15 i *metodevurderingsrapporten* eller det nasjonale handlingsprogrammet.

Komparator

Relevant komparator er vurdert å være induksjonsbehandling og konsolidering med antrasyklin (daunorubicin eller idarubicin) og cytarabin (3+7 regime).

*På side 3 i metodevurderingsrapporten står det under Oppsummering, Formål: Hurtig metodevurdering av legemiddelet Vyxeos (daunorubicin og cytarabin, innkapslet i liposomer i en fast kombinasjon med molforhold 1:5 **videre kalt CPX-351**).*

Behandling av sekundær AML

Behandling med daunorubicin/ cytarabin innkapslet i liposomer, CPX-351

Indikasjon

CPX-351 er indisert til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).

Virkningsmekanisme

CPX-351 er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av daunorubicin og cytarabin med molforhold 1:5. Molforholdet 1:5 har in vitro og in vivo vist å maksimere synergisk antitumoraktivitet hos pasienter med AML.

Daunorubicin har antimitotisk og cytotoxisk effekt fordi det danner komplekser med DNA, hemmer topoisomerase II-aktivitet, hemmer DNA-polymerase-aktivitet, påvirker regulering av genuttrykk og danner frie radikaler som skader DNA.

Cytarabin er et fasespesifikt antineoplastisk middel, som virker kun i S-fasen av celledelingen. Intracellulært omdannes cytarabin til cytarabin-5-trifosfat (ara-CTP), som er den aktive metabolitten. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig kjent ennå, men det tyder på at ara-CTP virker hovedsakelig ved å hemme DNA-syntesen. Inkorporering i DNA og RNA kan også bidra til cytarabins cytotoxisitet.

Liposomene i CPX-351 har en lang halveringstid i plasma etter intravenøs infusjon. Mer enn 99 % av daunorubicin og cytarabin i plasma holder seg innkapslet i liposomene. CPX-351 avgir over lengre tid en synergisk kombinasjon av daunorubicin og cytarabin til leukemiske celler. Data fra dyrestudier viser at Vyxeos-liposomer akkumuleres og holder seg i høye konsentrasjoner i beinmargen, hvor de fortrinnsvis tas opp intakt av leukemiske celler i en aktiv oppslukningsprosess. Etter internalisering brytes Vyxeos-liposomene ned og frigjør dermed daunorubicin og cytarabin inne i cellen, slik at de kan utføre sin synergiske antineoplastiske virkning.

Dosering

Dosering av CPX-351 er basert på pasientens kroppsoverflate, *se skjema side 14 i metodevurderingsrapporten*.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert ved bruk av CPX-351 var overfølsomhet inkludert hudutslett (66,9 %), febril nøyтроpeni (63,5 %), ødem (52,3 %), diaré/kolitt (49,9 %), mukositt (49,9 %) og fatigue (46,4 %), muskelskjelettsmerter (44,5 %), abdominale smerter (36,3 %), nedsatt matlyst (33,9 %), hoste (33,9 %), hodepine (32,3 %), frysninger (31,2 %), hjertearytmi (30,4 %), pyreksi (29,6 %), søvnforstyrrelser (25,1 %) og hypotensjon (23,7 %). De mest alvorlige og hyppige bivirkninger var infeksjon (58,7 %), kardiotoxisitet (18,7 %) og blødning (13,1 %). Seponering på grunn av bivirkninger forekom hos tre pasienter i studie 301.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen bygger på studie 301, en åpen studie der CPX-351 ble direkte sammenlignet med standard induksjonsbehandling og konsolidering med kjemoterapi hos nydiagnostiserte pasienter med sekundær AML. *For nærmere omtale av studien, se metodevurderingsrapporten kapittel 2, side 18-20.*

Resultater fra studien (datakutt: 31.12.2015) viste at behandling med CPX-351 økte median overlevelse sammenlignet med standard kombinasjonsbehandling fra 5,95 måneder til 9,56 måneder. En større andel pasienter oppnådde komplett respons

(henholdsvis 37% og 26 %) og flere gjennomgikk HCST i armen som fikk CPX-351 enn i kontrollgruppen (henholdsvis 34 % og 25%).

Nasjonalt handlingsprogram anbefaler intensiv induksjonsbehandling med daunorubicin (60 mg/m²/dag) i kombinasjon med cytarabin (200 mg/m²/dag). I studie 301 er cytarabin 100 mg/m²/dag benyttet. Det er usikkerhet knyttet til hvordan lavere dose av cytarabin påvirker effekten av 3+7-armen. Legemiddelverket godtar imidlertid forskjell i dosering for komparator fra studie 301. Resultater fra studien 301 er vanskelig å tolke ettersom behandlingsgruppene for pasienter som mottar HSCT var ubalanserte med hensyn på en viktig prognostisk og mulig også effektmodifiserende faktor som responsstatus. Med bakgrunn i usikkerheten knyttet til studie 301 har Legemiddelverket ikke estimert én IKER, men presenterer to scenarier.

Sikkerhet

Bivirkningene som ble observert i studie 301 viser at CPX-351 hadde sammenlignbare bivirkninger med standard induksjonsregime (daunorubicin og cytarabin). Pasienter i CPX-351 armen hadde en lengre median behandlingsfase enn standard regime grunnet flere behandlinger post-remisjons konsolidering. Dette resulterte i en høyere frekvens av innrapporterte bivirkninger.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig dokumentert, men at det er vesentlige svakheter i studiedesignet. Studie 301 viser at behandling med CPX-351 gir en økt median overlevelse sammenlignet med standard kombinasjonsbehandling på ca. 3,6 måneder (datakutt: 31.12.2015) og at en noe større andel oppnådde komplett respons (CR) og gjennomgikk påfølgende stamcelletransplantasjon (HSCT), 34,0 % versus 25,0 %. Den største usikkerheten er knyttet til følgende:

- Total overlevelse i de to armene i undergruppen (ca. 1/3 pasientene) som fikk påfølgende behandling med stamcelletransplantasjon (HSCT)
- Effekten for pasienter under 60 år
- Effekten av lavere dosering med cytarabin i studie 301 enn det som gis i norsk klinisk praksis.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

I legemiddelverkets analyser er merkostnad per vunnet QALY (IKER) for CPX-351 sammenlignet med standardbehandling med cytarabin og daunorubicin (3+7) når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva følgende:

- Scenario med lik overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen: IKER: ca. 1 850 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser.
- Scenario med økt overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen: IKER: ca. 850 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for CPX-351

- Framskrivning av dødelighet etter HSCT
- Livskvalitetsvekter

Bortsett fra legemiddelprisen for Vyxeos er de ovennevnte parameterne beheftet med usikkerhet og særlig framskrivning av dødelighet etter HSCT. Legemiddelverket mener at dokumentasjonen som ligger til grunn for å anta at behandling med Vyxeos gir økt overlevelse etter HSCT sammenliknet med standardbehandling ikke er tilstrekkelig. På grunn av dette mener Legemiddelverket at usikkerheten i resultatene er meget store i scenariet der det antas økt overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenliknet med 3+7 armen. Samtidig virker resultatene i scenariet med antatt lik dødelighet etter HSCT å være konservative i forhold til det studiedata fra 301 viser ved at 3+7 armen i modellen gir økt overlevelse i forhold til det som ble vist i 3+7 armen i studie 301.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Vyxeos ved behandling av høyrisiko sekundær AML vil være om lag 17,5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettberegninger for spesialisthelsetjenestens totale budsjett tilsier budsjettkonsekvenser på ca. 19,7 millioner NOK når man inkluderer kostnader i forbindelse med stamcelletransplantasjon.

Oppsummering fra Legemiddelverket

Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk, alvorlighet og budsjettvirkninger. Basert på innsendt modell er overlevelsen etter HSCT av stor betydning for kostnadseffektiviteten til CPX-351 sammenliknet med 3+7 regimet. Det er stor usikkerhet knyttet til om behandling med CPX-351 gir bedre overlevelse etter HSCT enn 3+7. I samsvar med studiedata er det antatt at cirka 1/3 av pasientene gjennomgår HSCT etter behandling med CPX-351. Legemiddelverket mener forskjellen i dødelighet etter HSCT som ligger til grunn i Jazz sitt basecase ikke er godt nok dokumentert. Dersom det også tilkommer data som på et sikrere grunnlag viser at overlevelsen er bedre etter HSCT ved behandling med CPX-351, vil dette kunne bedre kostnadseffektiviteten sammenliknet med dagens behandling.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har hatt prisforhandlinger med leverandør, se *notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 3. januar 2020*. Etter ny prisforhandling tilbød Jazz Pharma 20.12.2019 nye priser. Med Ny LIS-pris uten mva og scenariet med lik overlevelse etter HSCT er merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) [REDACTED] NOK. Ved scenariet med økt overlevelse etter HSCT er merkostnad per vunnet QALY [REDACTED] NOK. Med nye LIS-pris er beregnet budsjettkonsekvens med LIS-AUP ca [REDACTED] MNOK. Total budsjettkonsekvens med ny LIS-AUP inkludert kostnader til HSCT er beregnet til ca [REDACTED] MNOK.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

AML hos denne pasientpopulasjonen har en APT på 15-18 QALY. [REDACTED]

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.

Legemiddelet Vyxeos liposomal® er en ny formulering av den kjente kombinasjonen daunorubicin og cytarabin, som i dag er standardbehandling («3+7») ved akutt myelogen leukemi (AML). Det hefter betydelig usikkerhet med hensyn til relativ effekt av ny formulering sammenlignet med eksisterende standardbehandling dersom økt overlevelse etter HSCT legges til grunn. Dette er avgjørende for vurdering av kostnadseffektivitet vurdert opp mot standard behandlingsprotokoll eller nasjonalt handlingsprogram. Ut fra tilgjengelig dokumentasjon og tilbudt pris er Vyxeos liposomal® vurdert til ikke å være kostnadseffektiv gitt alvorlighetsgrad og merkostnad vurdert opp mot mereffekt. Fagdirektørene anbefaler at Vyxeos liposomal® ikke innføres til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Nei
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja

	Metode	Kommentar
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 3. januar 2020](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Liposomal%20Daunorubicin%20og%20cytarabin %20\(Vyxeos\) %20ID2018 063-%20Hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Liposomal%20Daunorubicin%20og%20cytarabin%20(Vyxeos)%20ID2018%20063-%20Hurtig%20metodevurdering.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/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 14. januar 2020

Sak til beslutning:

ID2018_063 Daunorubicin / Cytarabin (Vyxeos) til behandling ved ny-diagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML).

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_063 Daunorubicin / Cytarabin (Vyxeos) til behandling ved ny-diagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML).

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 13.01.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

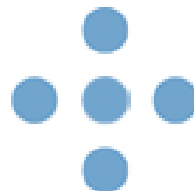
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	18.06.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	27.08.2018
Kontakt med produsent opprettet	16.06.2018
Dokumentasjon mottatt	29.06.2018
Start metodevurdering	29.06.2018
Fageksperter kontaktet første gang	13.11.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	27.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	12.11.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	13.01.2020
Dato mottatt i RHF-ene	14.01.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 21.06.2019, mottatt 27.08.2019
Dato for ny pris gitt	20.12.2019
Dato for prisnotat	03.01.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	503 dager, hvorav 91 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 412 dager.
---	--

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 009-2020 ID 2016_040 Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer)

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 ang. ID 2016_040 Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

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 behandlingsmetode.

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

1. Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) innføres ikke til behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer).
2. Det er ikke funnet firma som har disse produktene i sin produktportefølje.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2016_040 Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 16. januar 2020

Unntatt offentlighet:

ID 2016_040 Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ikke innføres til behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer).

Det er ikke funnet firma som har disse produktene i sin produktportefølje.

Bakgrunn

Hurtig metodevurdering av denne metoden ble bestilt i 2016 etter et metodevarsel fra Folkehelseinstituttet (FHI) samme år.

Rotorablasjon er en metode for behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer). Den omfatter lungeveisolasjon ved radiofrekvensablasjon for å avbryte impulsene som er vesentlige for oppstart av hjerterytmeforstyrrelser.

Om sykdommen

Atrieflimmer kjennetegnes ved at elektriske impulser i hjertets forkamre går uregelmessig og raskere enn normalt. Dette kan føre til svekkelse av hjertets funksjon, økt risiko for blodpropp (emboli) og hjerneslag. Atrieflimmer kan beskrives i stadier hvor paroksysmal angir en forbigående tilstand med varighet på timer til dager, persisterende en tilstand som varer opptil en uke, og permanent en tilstand som ikke går over av seg selv. Ved anfall kan noen pasienter være plaget fysisk, for eksempel med pustevansker og svimmelhet, mens andre ikke merker at de har anfall av atrieflimmer. Alvorlighetsgrad varierer. Enkelte pasienter har gjentatte og vedvarende symptomer med økt risiko for slag og tidlig død til tross for optimal konvensjonell behandling. Forekomst av atrieflimmer er anslått til rundt 2,3% av befolkningen som helhet, men er mest vanlig ved økende alder, med 4,4% hos de over 65 år og 8% hos de over 85 år. Forekomsten av atrieflimmer og hjerneslag er antatt å være økende, særlig på grunn av en stadig eldre befolkning. Det foreligger ikke sikre tall for antall pasienter som er aktuelle for denne metoden.

Dagens behandling

Behandlingen med medikamenter har som hensikt å regulere hjerterefrekvensen ved hjertereflimmer eller beholde normal hjerterytm. Mange vil dessuten anbefales blodfortynnende medikamenter for å unngå blodpropp.

Eksisterende behandling er medikamentell antikoagulasjonsbehandling, medikamentell frekvens- og rytmestabiliserende behandling og/eller standard lungeveenisolasjon ved radiofrekvensablasjon. Radiofrekvensablasjon er først og fremst en symptomlindrende behandling for dem som har betydelige plager av paroksysmal atrieflimmer.

Radiofrekvensablasjon ved atrieflimmer er en etablert metode i Norge. Den består av lungeveenisolasjon med noen ganger utvidet ablasjon av andre deler av hjertets forkamre som viser arytmie-initierende og/eller arytmiebeholdende egenskaper. Ablasjon til områder som viser rotoraktiviteter er et, av flere andre, eksempler på utvidet ablasjon ved atrieflimmer.

I metodevarselet fra 2016 ble det beskrevet at metoden omfatter ny avansert billediagnostikk kombinert med minimal-invasiv kirurgi. Elektriske impulser fra lungevenen er vesentlige for oppstart av hjerterytmeforstyrrelser av typen atrieflimmer. Såkalt lungeveenisolasjon ved radiofrekvens ablasjon kan benyttes for å avbryte impulsene. Radiofrekvensablasjonen utføres med elektroder som føres inn i hjertet via blodårene i lysken. Det finnes flere metoder for kartlegging av hjerte for å få til målrettet ablasjon. Ved rotorablasjon er målet større presisjon med hensyn til å fjerne rotor, en potensiell kilde eller fokus for atrieflimmeret. Metoden omfatter et deteksjonskateter (Focal Impulse and Rotor Mapping, FIRMap™), en arbeidsstasjon (RhythmView™), og kateterbasert radiofrekvensablasjon. Systemkomponentene kartlegger hvor det er unormal elektrisk aktivitet, deretter gjennomføres ablasjonen. Kartleggingen tar cirka 90 minutter, og kommer i tillegg til ablasjonsbehandlingen. Produsenten oppgir at antatt nytteverdi omfatter økt presisjon og potensielt varig avbrytelse av elektrisk ledning.

Dokumentasjonsgrunnlag

Det foreligger ingen norsk metodevurdering. Det finnes en eldre rapport fra Kunnskapscenteret om kateterbehandling av atrieflimmer, men det er ikke funnet norske retningslinjer, verken om atrieflimmer eller ablasjonsbehandling. Det finnes flere metodevurderinger om ablasjonsbehandling ved hjerterytmeforstyrrelser.

Det finnes internasjonale retningslinjer for atrieflimmer generelt og for ablasjonsbehandling spesifikt. Disse oppdateres regelmessig. I de senere oppdateringene er også rotorablasjon nevnt.

Kliniske studier

Det finnes flere registrerte, randomiserte kontrollerte studier (RCT) som sammenligner rotorablasjon med ablasjon, *se oversikt i vedlagte oppdaterte metodevarsel*.

Rotorablasjon (FIRM) ble utført med det aktuelle utstyret som ledd i en klinisk studie. Det ble vist at kartleggingsteknikken ikke var presis nok, og OUS Rikshospitalet sluttet å bruke metoden.

Det er klinisk behov for metoder som ablasjon av atrieflimmer til pasienter som ikke bedres ved lungeveenisolering. Det finnes en rekke strategier for dette, hvor rotorablasjon er en av disse. Det er ikke klarlagt hvilken strategi som er best egnet, og det vil sannsynligvis være individuelt fra pasient til pasient.

FHI sendte 7. oktober 2019 det oppdaterte metodevarselet, og informerte om at produsent av metoden (Topera Ltd/Abbott) ikke har framskaffet dokumentasjonspakke, selv etter flere purringer.

Det ser ikke ut til at firma Abbott lenger markedsfører produktene FIRMap™ og RhythmView™. FHI heller ikke funnet andre firma som oppgir at de har produkter med disse navnene i produktporteføljen.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevarselet utført ved Folkehelseinstituttet og oppsummering fra sekretariatet for nye metoder. Tross flere purringer har firma ikke levert dokumentasjonspakke for denne metoden. Metoden ble behandlet i møte i Bestillerforum 16. desember 2019, sak 197-19. Det ble besluttet at oppdraget avsluttes hos Folkehelseinstituttet, og at saken skulle sendes til beslutning.

Fagdirektørene anbefaler at rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ikke innføres til behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer).

Vedlegg:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Metodevarsele fra Folkehelseinstituttet Nye metoder oppdatert versjon 07.10.19
3. Oppsummering fra sekretariatet nye metoder

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/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 20. desember 2019

Sak til beslutning: ID2016_040 Rotorablasjon ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer)

Herved oversendes en sak til beslutning: «Rotorablasjon ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer) (ID2016_040)».

Det ble bestilt en hurtig metodevurdering på metoden i 2016, men produsent har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke. Metoden har vært til behandling i Bestillerforum RHF og det ble besluttet i møtet 16.12.2019 at oppdraget avsluttes hos Folkehelseinstituttet og at saken kan sendes til de fire regionale helseforetakene og det gjøres en beslutning basert på informasjon som finnes.

Sakslogg:

13. juni 2016:

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av rotorablasjon ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer) basert på et metodevarsel fra Folkehelseinstituttet.

07. oktober 2019:

Folkehelseinstituttet sender inn et oppdatert metodevarsel til Nye metoder med følgende informasjon:

- Produsent av metoden (Topera Ltd / Abbott) har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke selv etter flere purringer.
- Folkehelseinstituttet opplyser at når det gjelder produktene FIRMap og RhythmView, ser ikke produsent Abbott ut lenger å markedsføre disse, og Folkehelseinstituttet finner ingen andre produsenter som har disse to produktene i produktporteføljene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

NYE METODER

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer)

Type metode	Medisinsk utstyr; Prosedyre
Område	Hjerte og kar
Generisk navn	Ablasjon av rotor og atrieflimmer
Produktnavn	FIRMap™ og RhythmView™
Produsenter	Abbott (utviklet av Topera Ltd)
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er under klinisk utprøving ved Oslo Universitetssykehus. CE-merke forelå i 2013 (1). I følge produsentens hjemmeside (Abbott) er metoden klarert av FDA. Vi utelukker ikke at det foreligger andre og liknende produkter fra andre produsenter.

Oppdatering per 07.10.2019:

Når det gjelder produktene FIRMap og RhythmView, ser ikke produsent Abbott ut lenger å markedsføre disse, og vi finner heller ingen andre produsenter som oppgir at de har produkter med disse navnene i produktporteføljene.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter ny avansert billediagnostikk kombinert med minimal-invasiv kirurgi. Elektriske impulser fra lungevenen er vesentlige for oppstart av hjerterytmeforstyrrelser av typen forkammer- eller atrieflimmer. Såkalt lungeveneisolasjon ved radiofrekvensablasjon kan benyttes for å avbryte impulsene. Radiofrekvensablasjonen utføres med elektroder som føres inn i hjertet via blodårene i lysken. Det finnes flere metoder for kartlegging av hjertet for å få til målrettet ablasjon (2,3). Ved rotorablasjon er målet større presisjon med hensyn til å fjerne rotor, en potensiell kilde eller fokus for atrieflimmeret. Metoden omfatter et deteksjonskateter (Focal Impulse and Rotor Mapping, FIRMap™), en arbeidsstasjon (RhythmView™) og kateterbasert radiofrekvensablasjon. Deteksjonskateteret føres inn via lysken og registrerer elektrisk aktivitet som omformes til en visuell presentasjon. Systemkomponentene kartlegger hvor det er unormal elektrisk aktivitet, deretter gjennomføres ablasjonen. Kartleggingen tar om lag 90 minutter og kommer i tillegg til ablasjonsbehandling. Produsenten oppgir at antatt nytteverdi omfatter økt presisjon og potensielt varig avbrytelse av elektrisk ledning.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atrieflimmer kjennetegnes ved at elektriske impulser i hjertets forkamre går uregelmessig og raskere enn normalt. Dette kan føre til svekkelse av hjertets funksjon, økt risiko for blodpropp (emboli) og hjerneslag. Atrieflimmer kan beskrives i stadier hvor paroksysmal angir en forbigående tilstand med varighet på timer til dager, persisterende en tilstand som varer opp til en uke og permanent en tilstand som ikke går over av seg selv. Ved anfall kan noen pasienter være plaget fysisk, f. eks. med pustevansker eller svimmelhet, mens andre ikke merker at de har anfall av atrieflimmer. Alvorlighetsgrad varierer, enkelte pasienter har gjentatte og vedvarende symptomer med økt risiko for slag og tidlig død til tross for optimal konvensjonell behandling. Forekomst av atrieflimmer er anslått til rundt 2,3 % i befolkningen som helhet, men er mest vanlig ved økende alder med 4,4 % hos de over 65 år og 8 % hos de over 85 år (4). Forekomsten av atrieflimmer og hjerneslag er antatt å være økende, særlig på grunn av en stadig eldre befolkning. Vi har ikke sikre tall for antall pasienter aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Eksisterende metode er medikamentell antikoagulasjonsbehandling, medikamentell frekvens- og rytmestabiliserende behandling og/eller standard lungeveneisolasjon ved radiofrekvensablasjon. Radiofrekvensablasjon er først og fremst en symptomlindrende behandling for dem som har betydelige plager av paroksysmal atrieflimmer (4).

Oppdatering per 07.10.2019:

Radiofrekvensablasjon ved atrieflimmer er en etablert metode i Norge og består av lungeveneisolasjon med noen ganger utvidet ablasjon av andre deler av hjertets forkamre som viser arytmie-initierende og / eller arytmiebeholdende egenskaper. Ablasjon til områder som viser rotoraktiviteter er et, av flere andre, eksempler på utvidet ablasjon ved atrieflimmer.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Det foreligger ingen norsk metodevurdering. Det finnes en eldre rapport fra Kunnskapssenteret om kateterbehandling av atrieflimmer (5) men vi finner ingen norske retningslinjer, verken om atrieflimmer eller ablasjonsbehandling.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale					
Det finnes flere metodevurderinger om ablasjonsbehandling ved hjerterytmeforstyrrelser. Vi har gjennomgått to relativt nye (2,3) og fant at de ikke omfatter rotorablasjon. Vi kan imidlertid ikke utelukke at det foreligger relevante metodevurderinger. Oppdatering per 07.10.2019: Det finnes internasjonale retningslinjer for atrieflimmer generelt og for ablasjonsbehandling spesifikt. Disse oppdateres regelmessig. I de senere oppdateringene er også rotorablasjon nevnt (6,7).					
Metodevarsler					
Vi har identifisert ett relevant engelsk metodevarsel fra november 2015 (1).					
Kliniske studier					
Et søk i WHO ICTRP databasen viser flere registrerte randomiserte kontrollerte studier (RCT) som sammenlikner rotorablasjon med standard ablasjon. I tabellen nedenfor er hovedtrekk fra de to største RCTene og en norsk studie vist. Oppdatering per 07.10.2019: I det tidligere varselet ble følgende nevnt i tekst: NCT02558699 (denne har fremdeles ikke begynt å rekruttere), NCT02456233 (fortsett pågående) og NCT02386345 (produsentfinansiert register, ennå ikke publisert). Tabellen oppdatert, i blått nedenfor:					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Persisterende atrieflimmer (324)	Rotorablasjon (FIRMstyr ablasjon) og lungeveiseisolasjon	Standard ablasjon med lungeveiseisolasjon	Alvorlige bivirkninger, 12 måneder; Symptomfrihet / frihet fra atrieflimmer, 3-12 måneder	NCT02274857	2017 – Fullført, tidlige rapporter indikerer ikke bedre effekt av intervensjonen
Paroksysmalt atrieflimmer (51, 26 analysert)	Rotorablasjon - (FIRM-styr ablasjon)	Standard ablasjon med lungeveiseisolasjon	Alvorlige bivirkninger, 12 måneder; Symptomfrihet / frihet fra atrieflimmer, 3-12 måneder	NCT02703454	2018 – Avbrutt tidlig, basert på data i Clinicaltrials.gov viser intervensjonen på dåligere effekt
Gjentatt paroksysmal atrieflimmer til tross for optimal standard behandling (27)	Rotorablasjon - (FIRM-styr ablasjon)	Ingen kontrollgruppe	Frihet fra atrieflimmer innen 1, 3, 6, 12, 18 måneder etter én enkelt behandling	NCT02101541 (8)	Norsk studie – Rotorablasjon alene er utilstrekkelig for flertallet av pasientene
*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov					
Aspekter relevante for metodevurdering					
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☐	Metoden kan potensielt redusere dødelighet, redusere antall hjerneslag og gi økt livskvalitet. Læringskurve kan påvirke resultater.			
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☐	Metoden vil i likhet med annen radiofrekvensablasjon være assosiert med bivirkninger bl.a. væskeansamling i hjerteposen (hjeretamponade), blodpropp, nerveskader, karskader mm			
Kostnader / Ressursbruk	☐	Vi kjenner ikke til enhetskostnader ved bruk av metoden, men metoden kan muligens koste mer enn standard radiofrekvensablasjon.			
Kostnadseffektivitet	☐				
Organisatoriske konsekvenser	☐				
Etikk	☐				
Juridiske konsekvenser	☐				
Annet	☐	Stråling: Metoden foregår under radiologisk overvåking. I følge produsenten er det ikke nødvendig med CT eller MR kartlegging av pasientspesifikke årsaker til hjerterytmeforstyrrelsen.			

Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	De spesifikke produktene ser ikke lenger ut til å være tilgjengelige på markedet.

Hovedkilder til informasjon

1. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, UK, RhythmView™ system for cardiac arrhythmias, Nov 2015
2. Skelly A et al Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation AHRQ Publication, April 2015.
3. Health Policy Advisory Committee on technology Technology Brief, Catheter ablation for atrial fibrillation, July 2014
4. Helse Norge, Kateterbehandling ved atrieflimmer
5. [Kurativ kateterbehandling av atrieflimmer](#), Kunnskapssenteret, 2006
6. [2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation](#), Circulation. 2019 Jul 9;140(2):e125-e151
7. [2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation](#), Europace. 2018 Jan 1;20(1):e1-e160
8. Berntsen RF et al. Focal Impulse and Rotor Modulation as a Stand-Alone Procedure for the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation. Heart Rhythm 2016 Sep; 13(9):1768-74

Første varsel	12.05.2016
Siste oppdatering	07.10.2019

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

Oppdatering per 07.10.2019 – oppsummert

- Det ble bestilt hurtig metodevurdering i 2016, men produsent (Topera Ltd og deretter Abbott) har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke.
- Når det gjelder produktene FIRMap og RhythmView, ser ikke produsent ut til lenger å markedsføre disse
- Rotorablasjon med andre produkter enn disse kan fortsatt ha sin rolle som tilleggsbehandling.
- Det finnes flere internasjonale retningslinjer for atrieflimmer generelt og for ablasjonsbehandling spesifikt. Disse oppdateres regelmessig. I de senere oppdateringene er også rotorablasjon nevnt.

Når det gjelder ablasjonsbehandling av atrieflimmer er det et veldig stort dokumentasjonsgrunnlag og man må vurdere om det er behov for å vurdere metoden som sådan. Det er sannsynlig at man tydelig bør definere hva som skal inkluderes. Et alternativ kan være å metodevurdere de forskjellige ablasjonsstrategiene som er brukt i tillegg til standard lungeveenisolasjon, inkludert rotorablasjon. En slik fullstendig metodevurdering kan muligens bidra til utvikling av nasjonale retningslinjer.

Saksnummer 197-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2016_040 Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer) (oppdatert metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Oppdatert metodevarsel fra 2016 – [ID2016_040](#). Produsent har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke.
- Metoden omfatter lungeveenisolasjon ved radiofrekvensablasjon for å avbryte impulsene som er vesentlige for oppstart av hjerterytmeforstyrrelser.
- Når det gjelder produktene i det opprinnelige metodevarslet, FIRMap (deteksjonskateter) og RhythmView (arbeidsstasjon), ser det ikke ut til at produsenten Abbott markedsfører disse lenger. Finner heller ikke andre produsenter med disse navnene i produktporteføljen.
- Beslutningen i Bestillerforum RHF 13.06.2016 var: *Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for rotorablasjon («Rotor Mapping») ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser.*
- Radiofrekvensablasjon ved atrieflimmer er en etablert metode i Norge og består av lungeveenisolasjon med noen ganger utvidet ablasjon av andre deler av hjertets forkamre som viser arytmie-initierende og / eller arytmibeholdende egenskaper. Ablasjon til områder som viser rotoraktiviteter er et, av flere andre, eksempler på utvidet ablasjon ved atrieflimmer.
- Det finnes internasjonale retningslinjer for atrieflimmer generelt og for ablasjonsbehandling spesifikt. Disse oppdateres regelmessig. I senere oppdateringer er også rotorablasjon nevnt.
- Tidligere identifisert 3 kliniske studier (en holder fremdeles med å rekruttere, en er fortsatt pågående og en er produsentfinansiert register som ennå ikke er publisert).
- Nå identifisert 3 kliniske studier til. Felles for de er at de indikerer dårlig effekt.
- Oppsummering fra FHI: Når det gjelder ablasjonsbehandling av atrieflimmer er det et veldig stort dokumentasjonsgrunnlag, man bør tydelig definere hva som skal inkluderes. Et alternativ kan være å metodevurdere de forskjellige ablasjonsstrategiene som er brukt i tillegg til standard lungeveenisolasjon, inkludert rotorablasjon. En slik fullstendig metodevurdering kan muligens bidra til utvikling av nasjonale retningslinjer.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Rotorablasjon (FIRM) utført med det nevnte utstyret fra Topera/Abbot ble kun utført som ledd i en klinisk studie og hvor dette viste at kartleggingsteknikken ikke var presis nok. Siste FIRM-prosedyre ble utført i oktober 2014 og resultatene ble publisert i Heart Rhythm Journal i 2016.

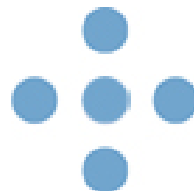
NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Metoden benyttes (med få unntak) ikke per i dag. Rikshospitalet i Oslo har sluttet å bruke metoden etter en negativ studie. Den benytte ikke i Skandinavia. Det er klinisk behov for metoder som ablasjon av atrieflimmer til pasienter som ikke bedres av lungeveneisolering. Det finnes en rekke strategier for dette hvor rotorablasjon er en av disse, men det er ikke klarlagt hvilken strategi som er best egnet og det vil mest sannsynlig være individuelt fra pasient til pasient. Etablert alternativ til metoden finnes (CardioInsight-Medtronic) og andre aktører arbeider med relevante metoder. Prinsippet for metoden har noe for seg, men foreløpig finnes ikke utstyr som er godt nok for diagnostikk av rotor og strategien for ablasjon av disse er også fortsatt uklar. Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 010-2020 ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (OSC Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød
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 ang. ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (OSC Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

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 behandlingsmetode.

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

1. Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (Organ Care System (OCS)) innføres ikke ved transplantasjon ved donasjon etter hjernedød.
2. Det foreligger ikke dokumentasjon for den relative effekt av denne metoden.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (OSC Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 16. januar 2020

Unntatt offentlighet:

ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (OSC Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (Organ Care System (OCS)) ikke innføres ved transplantasjon ved donasjon etter hjernedød.

Det foreligger ikke dokumentasjon for den relative effekt av denne metoden.

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

Bakgrunn

Hurtig metodevurdering av denne metoden ble bestilt i 2016 etter et metodevarsel fra Folkehelseinstituttet samme år. Det er en metode for bevaring av hjerte for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød.

Vanligvis lagres donorhjertene i kald løsning inntil transplantasjon. I denne nye prosedyren lagres donorhjertene ved kroppstemperatur i en perfusjonsmaskin som sørger for at hjertet forsetter å slå og forsyner hjertet med varmt, oksygenrikt blod (fra donor), tilsatt katekolaminer, næringsstoffer og elektrolytter. Med denne prosedyren har man lagret donorhjerter i opptil åtte timer før transplantasjon.

Målet er å redusere omfang av vevsødeleggelse sammenlignet med konvensjonell kald lagring, og derved bedre de klinisk utfallsmålene for pasienten (mottaker av nytt hjerte). Bedre bevaring av donorhjerter etter uttak vil også kunne føre til at flere av donorhjertene kan brukes til transplantasjon. Metoden er en av flere nye metoder for bevaring av organer før transplantasjon. Denne metoden omhandler bare ekstrakorporal bevaring av hjertet som er donert etter hjernedød.

Metoden er CE-merket, og markedsføres av Transmedics under navnet Organ Care System (OCS). Metoden er kommersielt tilgjengelig i Europa og Australia. Den er under vurdering hos FDA i USA.

Metoden er et meget kostbart system. Det er anslått at det koster antydningssvis 450 000 NOK per gang. I Norge er det bare OUS Rikshospitalet som gjennomfører

hjerne/lungetransplantasjoner. Avdelingen der har ikke vurdert denne metoden som spesielt interessant for sin virksomhet. Produsenten har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke på tross av purring og at det var et møte med produsent i august 2017.

Per september 2019 foreligger det noe ny dokumentasjon på bruk av metoden, men ikke systematiske oversikter eller HTA-er av vesentlig grad. I tillegg til NICE-rapporten fra siste litteratursøk er det kun funnet én teknologi prognose-rapport som omhandler metoden. Det pågår tre studier på metoden – studier uten kontrollgruppe.

Metoden er tatt i bruk ved noen transplantasjonskirurgiske sentre. Hovedformålet er å kunne forlenge ischemi-tiden ved lang transportvei. Transportvei/tid i Norge og i Scandiatransplant er ikke en kritisk faktor, da samlet reisevei sjelden er over tre timer. I Danmark har man begynt å bruke metoden ved organuttak av hjerte. I Norge benyttes metoden ved flere organsystemer, som lever og nyre.

Normoterm ekstrakorporal bevaring kan benyttes både for hjerte og lunger, og anses å være spesielt nyttig ved organbevarende behandling dersom cDCD (Death after Circulatory Death) blir en etablert metode for organuttak. Det avventes beslutning for bruk av cDCD i Norge (Metode ID2017_100).

Kostnader ved å ta i bruk normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon er høy. Det diskuteres i fagmiljøene usikkerhet knyttet til marked og kost/nytte i denne sammenhengen.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevarselet utført ved Folkehelseinstituttet og oppsummering fra sekretariatet for nye metoder. Tross purring har firma ikke levert dokumentasjonspakke. Det foreligger ikke systematiske oversikter eller HTA-er i vesentlig grad. Metoden er kostbar. Aktuelt fagmiljø i Norge vurderer ikke dette som en spesielt interessant metode i sin virksomhet. Metoden ble behandlet i møtet i Bestillerforum 16. desember 2019, sak 199-19. Det ble besluttet at oppdraget avsluttes hos Folkehelseinstituttet, og at saken skulle sendes til beslutning.

Fagdirektørene anbefaler at *normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (OSC Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød* ikke innføres.

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Metodevarsel, oppdatert versjon datert 12.09.2019
3. Oppsummering fra sekretariatet Nye metoder

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/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 20. desember 2019

Sak til beslutning: ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød

Herved oversendes en sak til beslutning: «Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød (ID2016_060)».

Det ble bestilt en hurtig metodevurdering på metoden i 2016, men produsent har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke. Metoden har vært til behandling i Bestillerforum RHF og det ble besluttet i møtet 16.12.2019 at oppdraget avsluttes hos Folkehelseinstituttet og at saken kan sendes til de fire regionale helseforetakene og det gjøres en beslutning basert på informasjon som finnes.

Sakslogg:

22. august 2016:

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød basert på et metodevarsel fra Folkehelseinstituttet.

03. september 2019:

Folkehelseinstituttet sender inn et oppdatert metodevarsel til Nye metoder med følgende informasjon:

- Folkehelseinstituttet har hatt et møte med produsent av metoden (TransMedics) 28.august 2017
- Produsent har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke på tross av purringer fra Folkehelseinstituttet.
- I følge produsent sin hjemmeside er metoden under vurdering hos FDA.
- Det er usikkert hvor mye tilgjengelig og relevant litteratur som foreligger på feltet. På produsentens hjemmeside listes det 12 artikler, men flere av disse er ikke-systematiske oversikter og kasus-studier.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (Organ Care System (OSC) Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød

Type metode	Utstyr; andre metoder
Område	Hjerte og kar; kirurgi
Generisk navn	Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon
Produktnavn	Organ Care System™ (OSCTM Heart) "Heart-in-a-box"
Produsenter	TransMedics®
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er CE-merket og markedsføres av TransMedics under navnet Organ Care System (OSC) Heart. Metoden er kommersielt tilgjengelig i Europa og Australia. I USA er metoden ifølge produsentens hjemmesider under klinisk utprøving. Vi kjenner ikke til bruk av metoden i Norge.

Oppdatering per 03.09.2019:

I følge produsentens nettsider er OCS™ Heart under vurdering av FDA. Tilsvarende metode for lunger (OCS™ Lung) ble godkjent (pre-market approval) av FDA i 2018, som ble utvidet i 2019. Produsenten opplyser om følgende på sine nettsider: «The OCS Heart [and OCS Liver devices] are investigational devices and, therefore, are limited by federal law to investigational use in the US».

Beskrivelse av den nye metoden

Ved hjertetransplantasjon lagres donorhjerter vanligvis i en kald løsning inntil transplantasjon. I denne nye prosedyren lagres donorhjerter ved kroppstemperatur i en perfusjonsmaskin som sørger for at hjertet forsetter å slå og forsyner hjertet med varmt, oksygenrikt blod (fra donor) som er tilsatt katekolaminer, næringsstoffer og elektrolytter. Med denne prosedyren har man lagret donorhjerter i opptil åtte timer før transplantasjon (1). Målet er å redusere omfang av vevsødeleggelsene sammenlignet med konvensjonell kald lagring og dermed bedre de kliniske utfallsmålene for pasientene. Bedre bevaring av donorhjerter etter uttak vil også kunne føre til at flere av donorhjerter kan brukes til transplantasjon. Metoden er en av flere nye og kommende metoder for bevaring av organer før transplantasjon (2). Dette metodevarselet omhandler kun ekstrakorporal bevaring av hjerter som er donert etter hjernedød.

Oppdatering per 03.09.2019:

TransMedics® har også produkter spesialisert for transplantasjon av lunger (FDA-godkjent) og lever. Dette er ikke inkludert i det opprinnelige varselet eller i oppdateringssøket.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hjertetransplantasjon er i dag den foretrukne langtidsbehandlingen for pasienter med hjertesvikt i endestadiet med kort forventet levetid hvor konvensjonelle behandlingsstrategier ikke fungerer. Hjertesvikt betegner en tilstand der hjertet ikke klarer å pumpe blodet rundt i kroppen kraftig nok. Dette fører blant annet til at enkelte organer i kroppen får for dårlig blodtilførsel. Et anslag på forekomsten (prevalensen) av hjertesvikt i Norge ligger på mellom 50 000 til 100 000 (1 til 2 % av 5 millioner). Nye tilfeller (insidens) av hjertesvikt per år i Norge er omtrent 12 500 (2,5 per 1000) (3). Antall personer med hjertesvikt forventes å øke ytterligere etter hvert som befolkningen blir eldre. Antall hjertetransplantasjoner i Norge har ligget stabilt på 30-35 per år, men behovet er høyere. Tilbudet begrenses av tilgangen på donorhjerter. Fageksperter ved Oslo universitetssykehus (OUS) anslo i 2013 behovet for hjertetransplantasjoner i Norge med dagens kriterier til å være ca. 50 per år (3). Anslaget kan være noe lavt.

Dagens behandling

Ved alvorlig hjertesvikt, hvor konvensjonelle behandlingsformer har vist seg utilstrekkelige, vil det være behov for hjertetransplantasjon eller implantasjon av en hjertepumpe, enten som bro til transplantasjon eller som varig behandling. Hjerter som i henhold til gjeldende kriterier kan benyttes som donorhjerter, blir etter uttak kjølt ned og lagret i en avkjølt væske inntil de blir transplantert. For lang kald lagring av donorhjerter, kan føre til iskemiske skader og reperfusjonsskader som kan svekke hjertets funksjon etter transplantasjon. All hjertetransplantasjon i Norge gjennomføres ved OUS.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge. Det er påbegynt en mini-metodevurdering om organdonasjon ved bruk av normoterm regional perfusjon (se Databasen for mini-metodevurdering). Mini-metodevurderingen omfatter antakeligvis ikke denne metoden.

Oppdatering per 03.09.2019:

Metodevurdering (HTA): ID2017_100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon etter global sirkulasjonsstans er pågående ved FHI (4). Metoden som vurderes i HTAen er organdonasjon etter hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes (omtalt som controlled donation after circulatory death - cDCD) i motsetning til metode i dette varsel som er organdonasjon ved hjernedød (donation after brain death – DBD) (4). Metoden som vurderes i HTAen tar for seg «normoterm regional perfusjon» som tilfører organet oksygenert blod mens det fremdeles befinner seg i organdonors kropp (in vivo), i motsetning til metoden i dette varset hvor organet tilføres oksygenert blod mens det er ute av donors kropp (ex vivo).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi har identifisert en relevant engelsk retningslinje med tilhørende oppsummering av kunnskapsgrunnlag (1).

Oppdatering 03.09.2019:

I tillegg til NICE-rapporten fra forrige søk (over), er det kun funnet en teknologi prognose-rapport som omhandler OCS™ Heart (5).

Metodevarsler

Oppdatering per 03.09.2019:

Dette metodevarset (ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød) ble ferdigstilt i august 2016 og ble senere behandlet på Bestillerforum RHF møte 22.08.2016. Det ble der avgjort at FHI skulle gjennomføre en hurtig metodevurdering. FHI har vært i kontakt med firmaet TransMedics®, blant annet gjennom et møte 28.08.2017. Firmaet hadde planer om å sende dokumentasjonspakke som skal ligge til grunn for hurtig metodevurdering, men dette er ikke mottatt til tross for gjentatte purringer fra FHIs side. Det er funnet tre internasjonale varsel (6-8).

Kliniske studier

Engelske anbefalinger (1) er basert på fire studier med totalt 337 pasienter. En av studiene var en randomisert kontrollert studie (RCT) og en var en ikke-randomisert kontrollert studie sammenliknende studie med 159 deltakere. I tillegg var to pasientserier vurdert (ikke vist). Det er ytterligere minst en registrert pågående relevant pasientserie (ikke vist).

Oppdatering per 03.09.2019:

Det er identifisert flere kliniske studier på OCS™ Heart, både avsluttede og pågående (tabell under).

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Menn og kvinner, >18 år, n= 75, primær kandidat for hjertetransplantasjon	OCS™ Heart	Ingen	30 dagers overlevelse etter transplantasjon	NCT02323321	2019
Menn og kvinner, >18 år, n= 48, primær kandidat for hjertetransplantasjon	OCS™ Heart	Ingen	1) Overlevelse 2) Fravær av alvorlig primært graft dysfunksjon	NCT03835754	2020
Mottakere av hjertetransplantasjon med OCS™ Heart, n=60	OCS™ Heart	Ingen	12 måneder overlevelse etter transplantasjon	NCT03687723 Observasjonsstudie	2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Vi har ikke vurdert forskningen.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Det kan være organisatoriske konsekvenser knyttet til en potensiell økt tilgang av hjerter for transplantasjon.
Etikk	☒	Det kan være etiske konsekvenser knyttet til metoden som bør vurderes
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	En innføring av metoden vil kunne påvirke dagens kriterier for hjertetransplantasjon. Det finnes flere andre nye metoder som kan være relevante, metodene er sannsynligvis ikke direkte sammenliknet.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det bør først og fremst vurderes i hvilken grad det er et marked for OCS™ Heart i Norge. Se oppsummert nedenfor.

Hovedkilder til informasjon

1. National Institute for Health and Care Excellence. Normothermic extracorporeal preservation of hearts for transplantation following donation after brainstem death [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. IPG549. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg549>
2. MedNytt. Nye og kommende perfusjonssystemer i forbindelse med organtransplantasjonOslo: Folkehelseinstituttet [cited 03.09.2019]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/mage-og-tarm/nye-og-kommende-perfusjonssystemer-i-forbindelse-med-organtransplantasjon>
3. Lauvrak V, Skår Å, Arentz-Hansen H, Hamidi V, Fure B. Hjertepumper (LVAD) som varig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt [Health Technology Assessment]. Oslo: Kunnskapssenteret; 2013. 14-2013. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2013/rapport_2013_14_hjertepumpe_lvad_metodevurdering.pdf
4. Giske L. Prosjektplan for: Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes [Prosjektplan]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019. Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/prosjekter/prosjektplan-organdonasjon-cdcd.pdf>
5. Hayes. Organ Care System (OCS) Heart [Technology prognosis]. 2016. Available from: <https://www.hayesinc.com/hayes/publications/technology-prognosis/pr-organheart/>
6. National Institute for Health and Care Excellence. OCS Heart system for heart transplant [Medtech innovation briefing]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. MIB86. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/mib86>
7. Syaharatul Patimah Kamarudin. Normothermic donor heart perfusion device [Horizon Scanning]. Malaysia: Malaysian Health Technology Assessment Section; 2017. 003/2017.
8. ECRI Institute. Top 10 Hospital C-suite watch list. USA: ECRI Institute; 2016. Available from: https://www.ecri.org/Resources/Whitepapers_and_reports/2016_Top_10_Hospital_C-Suite_Watch_List.pdf

Første varsel 17.06.2016

Siste oppdatering 12.09.2019

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

Oppdatering per 03.09.2019 – oppsummert

- Metoden hvor en metodevurdering er i gang på FHI (ID2017_100) tar for seg «normoterm regional perfusjon» som tilfører organet oksygenert blod mens det fremdeles befinner seg i organdonors kropp (in vivo) etter hjertestans, i motsetning til metoden i dette varselet hvor organet tilføres oksygenert blod mens det er ute av donors kropp (ex vivo) ved hjernedød.
- Metoden har CE-merking og er under vurdering hos FDA. (TransMedics® metode for normoterm ex vivo reperfusjon av lunger har fått FDA-godkjenning).
- Det ble bestilt hurtig metodevurdering i 2016, men produsent TransMedics® har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke på tross av purring.
- Det foreligger noe ny dokumentasjon på bruk av metoden, men ikke systematiske oversikter eller HTAer av vesentlig grad.

Det er usikkert hvor mye tilgjengelig og relevant litteratur som foreligger på feltet. På produsentens egen nettside listes det 12 artikler, men flere av disse er (ikke-systematiske) oversiktsartikler og kasus-studier. Det bør først og fremst vurderes i hvilken grad det er et marked for OCS™ Heart i Norge.

Saksnummer 199-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (Organ Care System (OSC) Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød. Oppdatert metodevarsel.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden er CE-merket og markedsføres av TransMedics under navnet Organ Care System (OSC) Heart.
- Metoden er kommersielt tilgjengelig i Europa og Australia men kjenner ikke til bruk av metoden i Norge.
- En prosedyre hvor donorhjerter lagres ved kroppstemperatur i en perfusjonsmaskin som sørger for at hjertet fortsetter å slå og forsyner hjertet med varmt, oksygenrikt blod (fra donor).
- Med prosedyren har man lagret donorhjerter i opptil åtte timer før transplantasjon.
- Målet er å redusere omfang av vevsødeleggelsene sammenliknet med konvensjonell kald lagring og dermed bedre de kliniske utfallsmålene for pasientene.
- Metoden er en av flere nye og kommende metoder for bevaring av organer før transplantasjon.
- Det ble bestilt hurtig metodevurdering av metoden i 2016, men produsent har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke på tross av purring og at det var et møte i august 2017.
- Per september 2019 foreligger det noe ny dokumentasjon på bruk av metoden, men ikke systematiske oversikter eller HTA-er av vesentlig grad. I tillegg til NICE-rapporten fra sist søk er det kun funnet en teknologi prognose-rapport som omhandler metoden. Det pågår tre studier på metoden – studier uten kontrollgruppe.
- Det pågår en metodevurdering (ID2017_100) som tar for seg «normoterm regional perfusjon» som tilfører organet oksygenert blod mens det fremdeles befinner seg i organdonors kropp (in vivo) etter hjertestans, i motsetning til metoden i foreliggende varsel hvor organet tilføres oksygenert blod mens det er ute av donors kropp (ex vivo) ved hjernedød.
- Folkehelseinstituttet: Det bør først og fremst vurderes i hvilken grad det er et marked for OCS Heart i Norge.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill om at dette en metode som er tatt i bruk ved noen transplantasjonskirurgiske senter.
<https://www.transmedics.com/>

Hovedformålet er å kunne forlenge ischemitiden ved lang transportvei. Man kan også tenke seg at man kan vurdere organets kvalitet. Denne boksen kan også brukes for lunger og lever.

Ulempen er at man må anbringe og koble hjertet og/eller lungene til maskinen. Dette tar tid, og man må lykkes teknisk. De som henter organer vil da måtte erverve denne kompetansen, og det er større muligheter for feil. Forleden var det et tysk team her i Oslo for å hente organer med en slik boks, noe gikk galt, og organene måtte bringes tilbake på konvensjonell måte, med betydelige kostnader uten nytte. Dette et meget kostbart system, antydningssvis 450.000 kr pr gang, så vidt jeg har fått vite.

Vi har ikke vurdert dette som spesielt interessant i vår virksomhet i et kost /nytte perspektiv. Og det er bare vår avdeling her i Norge som er aktuell mht hjerte/lunger.

Vår transportvei/tid i Norge og i Scandiatransplant er ikke en kritisk faktor, da samlet reisevei sjelden er over 3 timer.

Helse Midt-Norge RHF:

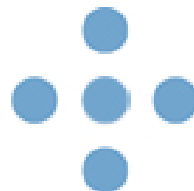
Faglig innspill om at ikke kjenner til bruk av metoden i Norge.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjese sekretariatet:

Vår fagperson på området har hatt dialog med fagmiljøet på OUS Rikshospitalet.

- I Norden har Danmark begynt å bruke metoden ved organuttak av hjerte. Norge benytter det ved flere organsystemer som lever og nyre. Indikasjonen er ved marginale donorer og der det er lang transporttid fra donorsykehus til transplantasjonssenter.
- Normoterm ekstrakorporal bevaring kan benyttes både for hjerte og lunger og anses å være spesielt nyttig ved organbevarende behandling dersom cDCD (Death after Circulatory Death) blir en etablert metode for organuttak. Det avventes beslutning for bruk av cDCD i Norge.
- Kostnader ved å ta i bruk Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon er høy, og det diskuteres i fagmiljøene usikkerhet knyttet til marked og kost/nytte i denne sammenhengen.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 011-2020 ID2017-100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes – videre prosess
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 ang. *ID2017-100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes - videre prosess* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

1. Metodevurderingen om «*Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes*» legges ut til åpen høring med høringsfrist 8 uker.
2. Helseøkonomiske vurderinger innhentes.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon – videre prosess.*

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 16. januar 2020

Unntatt offentlighet:

Organdonasjon med bruk av normterm regional perfusjon – videre prosess

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum utført en fullstendig metodevurdering av Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes.

Arbeidet med denne rapporten har vært krevende. Utredningen belyser faglig, etiske og juridiske dilemma ved å benytte denne metoden. De helseøkonomiske sidene av saken har ikke vært like grundig vurdert.

Den fullstendige metodevurderingen ble mottatt av Bestillerforum 16. desember 2019. I det offentlige rom ble det kommunisert at saken skulle få en bred og involverende behandling før innstilling til Beslutningsforum

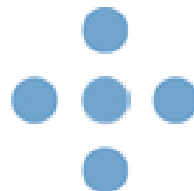
Helseministeren ga 6. januar 2020 følgende svar til Stortinget:

...Beslutningsforum RHF har deretter ansvar for en beslutning i denne saken, slik som i andre saker om innføring av nye metoder. Metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet konkluderer med at dødskriteriene og utforming av nærmere beskrivelser av disse, må utarbeides av det medisinske fagmiljøet. Hvis Beslutningsforum vedtar å innføre metoden, vil jeg vurdere om gjeldende forskrift eller rundskriv bør endres for å skape større klarhet. Stortinget har, slik det er vanlig, gitt departementet hjemmel til å gi og dermed også til å endre forskriften, jf. transplantasjonslova § 10. Jeg legger derfor ikke opp til at Stortinget skal ta stilling til innføring av organdonasjon etter hjerte- og åndedrettsstans.

Etter avklaringen fra Helseministeren skal denne saken behandles i Systemet for nye metoder. De regionale fagdirektørene vil anbefale at denne metodevurderingen legges ut på en åpen høring med 8 ukers høringsfrist. På grunnlag av høringssvarene vil det bli utformet en innstilling til Beslutningsforum. I tillegg er det behov for å belyse de helseøkonomiske sidene av saken.

Forslag til beslutning:

1. Metodevurderingen om «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes» legges ut til åpen høring med høringsfrist 8 uker.
2. Helseøkonomiske vurderinger innhentes.



Møtedato: 27. januar 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 012-2020 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

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 hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 10. januar 2020. Det er ferdigstilt fire nye metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med **gult**). I tillegg er det syv «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 10. januar 2020 tas til orientering.

Stjørdal, 20. januar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 10. januar 2020 –
konfidensiell

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Absolutt prognosetap (APT)	Kostnad per QALY, listepris	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	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje		850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje		2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor		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	Arbiteron	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	Blinicyto	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		1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse		NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft		Ca 1 mill	Nei
	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-plateepitelkarsinom 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 sofosbuvir +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	Epclusa (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		2,5 mill	Nei
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_098	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	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi		NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	ca 14 QALY	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Ikke kvantifisert	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose	ca 12 QALY		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje	12-15 QALY		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskelsatrofi	47-71 QALY	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	15-18 QALY	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	32-36 QALY	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	14 QALY	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	17,5 QALY	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	Ikke kvantifisert	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	7-8 QALY	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	11 QALY	NA	Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	7,5 QALY	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	12-14 QALY	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	8-10 QALY	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	22 QALY	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018							
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	15 QALY	NA	ja (inkl. LIS anbud)

	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	3 QALY	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	14 QALY	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	14,5*-15** QALY	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	14 QALY	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	12-14 QALY	NA**	ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	14,4 QALY	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	NA	nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	14 QALY	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC ALK positiv	16,1 QALY	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	26 QALY	1 800 000	nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA	NA*	na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	8 QALY	NA*	Nei
	ID2017_074	Penthrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	< 1 QALY	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA	NA*	Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	16 QALY	NA	ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	6-8 QALY	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	6-8 QALY	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofov	HIV	NA	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	9 QALY	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	4 QALY	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	28 QALY	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	NA	nei

	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	14 QALY	1 077 000	nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA	NA*	nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	16 QALY	760 000	nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	na	nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	13,3 QALY	330 000 - 2 300 000*	ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellekarsinom	na	na	ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	na	ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multipl myeloma	8-12 QALY	na	ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	51 QALY	650 000	ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	49 QALY	14 millioner	nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	14,5 QALY	1, 14 millioner	nei
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	11 QALY	na*	nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	7 QALY	1 036 000	nei
Ferdigstilt 2019							
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	13 QALY	1,14 millioner	nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na	na*	ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	10 QALY	na	ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh			ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na	na*	ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	na	*	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	na	nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na	na	ja***
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	2 QALY	1,3 - 2,0 mill	ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	na	nei
	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na	na	nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na	na	nei
	ID2017_114	Veyvondi	vonigog alfa	Von Willebrands sykdom	na	na	ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	irin, lamivudin og tenofovir disor	HIV	na	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfatem	20 QALY	> 11 millioner	ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	14,3 QALY	1,4 millioner	nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	43 QALY	1,2 millioner	ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na	na	ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilsons sykdom	na	na	ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	15 QALY	666 000*	ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na	na	ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	11 QALY	na	ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	11-14 QALY	404 000	ja

	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na	na	ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	15-16 QALY	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)	15-16 QALY	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)	nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na	na	ikke besluttet enda
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	12-14 QALY (fra tidligere medodevurdering)	na	ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	19 QALY	620 000	ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA	NA	ja
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon me	NSCLC, førstelinje	16 QALY	1, 2 mill*	nei
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	na	ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	9-10 QALY	490 000*	ja
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	na	ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	na	ikke besluttet enda
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	na	nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na	na	ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na	na	ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	9-11 QALY	520 000	ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	13 QALY	890 000	ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na	na	ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	15 QALY	na	ja
	ID2018_090	palbociklib	Ibrance	ca mammae	17 QALY	1 300 000	ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	13-14 QALY	1 400 000	ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	13-14 QALY	1 400 000	ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	12 QALY	na	nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	15-16 QALY	**420 000/570 000	ja
	ID2018_059 oppdater	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	8 - 12 QALY	2 700 000	ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na	na	ja
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)	15-18 QALY		ikke besluttet enda
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	14 QALY	560 000	ikke besluttet enda
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na	na*	ikke besluttet enda
	ID2018_040	Emplicity	elotuzumab	myelomatose	8-12 QALY	na	ikke besluttet enda
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	hereditært angioødem	na	na*	ikke besluttet enda
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	na	(minst?) 2,4 millioner*	ikke besluttet enda
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytopenisk purpura		3,2 - 3,7 millioner	ikke besluttet enda
Ferdig 2020							
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne	9,6 QALY		ikke besluttet enda
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na	na	ikke besluttet enda



Møtedato: 27. desember 2020

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 013 - 2020 Eventuelt