



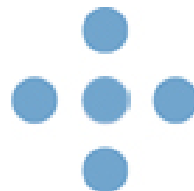
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 11.12.2023

Kl.: 08.00 – 09:30

Sted: Teams



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

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Kjetil Telle, Folkehelseinstituttet
Anne Marthe Ringerud, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.

Vår ref.:
23/00030

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

Sted/Dato:
Oslo, 01. desember 2023

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 11. desember 2023 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 11. desember 2023 klokka 08:00 – 09:30
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

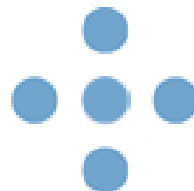
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller mail ellen.nilsen@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 11.12.2023

Vår ref.:
23/00030Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 134–2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

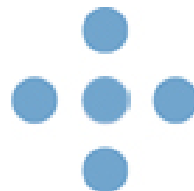
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 11. desember 2023.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 134-2023	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 135-2023	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 20. november 2023
Sak 136-2023	ID2020_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi
Sak 137-2023	ID2023_005 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til PD-L1-negative pasienter med plateepitelkarsinom (Subgruppeanalyse)
Sak 138-2023	ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved: • primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon • hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert • hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose • hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)
Sak 139-2023	ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved: • primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon • hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert • hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multipelt myelom (MM)

	hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)
Sak 140-2023	ID2021_104 Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasierte forandringer (AML-MRC) – revurdering
Sak 141-2023	ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycythemia vera uten symptomatisk splenomegali - ny pris
Sak 142-2023	ID2023_074 Sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling til voksne ved diabetes type 1
Sak 143-2023	Oppfølging av rapporten «Raskere saksbehandling for legemidler i Nye metoder» - delprosess: Forenklet vurdering av PD-(L)1 hemmere.
Sak 144-2023	Referatsaker
Sak 145-2023	Eventuelt

Oslo, 1. desember 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 11.12.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 135- 2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 20. november 2023

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 20. november 2023 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 20. november godkjennes.

Oslo, 01. desember 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 20. november 2023

Protokoll – (godkjent)

Vår ref.:
23/00030

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

Sted/Dato:
Oslo, 11.12.2023

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	20. november 2023 klokka 08:00 – 09:30
Møtested:	Teams

Tilstede

Navn:	
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Marit Lind	adm. direktør, Helse Nord RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Observatører:	
Olav V. Slåttebrekk	assisterende helsedirektør
Arne Vassbotn	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Sekretariatet:	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for nye metoder
Michael Vester	spesialrådgiver, Sekretariatet for nye metoder
Mirjam Helene Pletanek Klingenberg	kommunikasjonsrådgiver, Helse Vest RHF
Bisittere:	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Bjørn Egil Vikse	fagdirektør, Helse Vest RHF
Ulrich Spreng	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Björn Gustafsson	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Anne Marthe Ringerud	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Christina Kvalheim	fagrådgiver, Sykehusinnkjøp HF (Sak 132-2023)
Helle Endresen	fagrådgiver, Sykehusinnkjøp HF (Sak 132-2023)
Erik Sagdahl	konstituert avdelingsleder, Sykehusinnkjøp HF (Sak 132-2023)
Karianne Johansen	spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Kjetil Telle, områdedirektør, Folkehelseinstituttet

Sak 126-2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 127-2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 23. oktober 2023

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. oktober 2023 godkjennes.

Sak 128-2023 ID2022_028 Askiminib (Scemblix) til behandling av Philadelphia- kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+KML-KF) som tidligere er behandlet med to eller flere tyrosinkinasehemmere (TKIer)

Beslutning:

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

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

1. Askiminib (Scemblix) innføres til behandling av Philadelphia- kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+KML-KF) som tidligere er behandlet med to eller flere tyrosinkinasehemmere (TKIer), hvor rimeligere tyrosinkinasehemmere ikke er egnet.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.01.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 129-2023 ID2021_062 Selumetinib (Koselugo) til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre

Beslutning:

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

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

1. Selumetinib (Koselugo) innføres ikke til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre.
2. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men leverandøren har valgt en pris som er altfor høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 130-2023 ID2021_148 Difelikefalin (Kapruvia) til behandling av moderat til alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse

Beslutning:

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

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

1. Difelikefalin (Kapruvia) innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 131-2023 ID2022_144 Mirikizumab (OmvoH) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, tapt respons på, eller er intolerante for enten konvensjonell behandling eller biologiske legemidler

Beslutning:

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

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

1. Mirikizumab (OmvoH) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, tapt respons på, eller er intolerante for enten konvensjonell behandling eller biologiske legemidler.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 132-2023 Oppfølging av rapporten «Raskere saksbehandling for legemidler i Nye metoder» - delprosess: Forenklet vurdering av PD-(L)1 hemmere. Orientering fra Sykehusinnkjøp HF. Sak til diskusjon

Beslutning:

Beslutningsforum tar saken til orientering og fatter ingen beslutning i møtet.

Sak 133-2023 Eventuelt

Ingen saker under eventuelt.

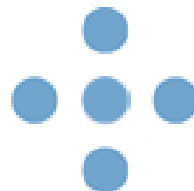
Oslo 01. desember 2023

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Marit Lind
Helse Nord RHF



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 136 – 2023 ID2020_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) innføres til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi.

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 01.12.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) innføres til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde for en kombinasjon av to legemidler som allerede er innført i Nye metoder. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering for ID2021_103 nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR («mismatch repair deficient») eller MSI-H («microsatellite instability high») metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi.

Bestillerforum har gitt oppdrag om en kostnad-nytte-vurdering. Legemiddelfirmaet Bristol Myers Squibb (BMS) har levert en kostnad-per-QALY analyse hvor behandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) sammenlignes med en kombinasjon av kjemoterapi.

Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av kombinasjon av nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i aktuell indikasjon, satt i kontekst med pembrolizumab, som etter innføring 17.01.2022 til førstelinjebehandling er vurdert å være den mest aktuelle komparatoren for metoden. Det foreligger ikke direkte eller indirekte effektsammenligninger mellom intervensjonen og aktuell komparator som kan benyttes for å informere en kostnad-per-QALY analyse. Legemiddelverket har derfor vurdert at oppdraget best kan svares ut som en forenklet metodevurdering.

Tidligere beslutninger i Beslutningsforum

Kombinasjonsbehandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) er tidligere innført til følgende bruksområder:

- Avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje ([ID2015 053/ID2021 113](#)); Sak 065-2022, 23.05.2022.
- Tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko ([ID2018 006](#)) ; Sak 005-2022, 27.01.2020.

Kombinasjonen er besluttet ikke innført ved følgende indikasjoner:

- Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektabelt malignt pleuralt mesoteliom ([ID2020 112](#)); Sak 077-2023, 19.06.2023.
- I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon ([ID2020 056](#)) ; Sak 079-2021, 21.06.2021.
- Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde ([ID2018 104](#)); Sak 11-21, 14.01.2021.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

dMMR/MSI-H tarmkreft er en subtype av kolorektalkreft som skyldes feil i proteinene som korrigerer DNA i replikasjonsprosessen, det såkalte mismatch-repair (MMR) systemet. Når replikasjonsfeil hopper seg opp i spesielle DNA-regioner, kalles det høy mikrosatellitt-instabilitet (MSI-H). De fleste MSI-H svulster skyldes sporadisk akkumulerte mutasjoner, men de kan også oppstå av arvelige MMR-defekter (Lynch syndrom). Personer med Lynch syndrom vil ha en betydelig økt livstidsrisiko for å utvikle tykk- og endetarmskreft, ofte i yngre alder. Påvisning av dMMR/MSI-H i stadium II og III er en prognostisk faktor for bedre overlevelse, mens MSI-H ved metastatisk sykdom er en dårlig prognostisk faktor. Ifølge de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konferert med, vil nasjonalt handlingsprogram for kreft i tykk- og endetarm som for tiden er under oppdatering, anbefale undersøkelse av MMR-proteiner og/eller MSI status for alle som diagnostiseres med tykktarmskreft, uavhengig av alder og stadium.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I en tidligere metodevurdering av [pembrolizumab \(ID2020 078\)](#) som monoterapi til førstelinjebehandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på om lag 6 QALYs for pasientgruppen behandlet med kjemoterapi.

Pasientgrunnlag i Norge

Etter innføring av rutinemessig MMR/MSI-testing forventes det at de aller fleste med MSI-H metastatisk kolorektalkreft vil fanges opp. Følgelig anslås det at omtrent 100-130 pasienter vil diagnostiseres med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektalkreft årlig i Norge. Aktuell indikasjon er begrenset til voksne pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektalkreft som tidligere har mottatt fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi.

Etter at pembrolizumab ble innført i første linje, er det to mulige relevante behandlingssituasjoner hvor nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) kan være aktuelt i henhold til godkjent indikasjon:

- Etter rask progresjon på eller etter (neo) adjuvant kombinasjonskemoterapi. Antall pasienter i denne gruppen anslås til 10-20 per år i Norge.
- I senere behandlingslinjer etter pembrolizumab og kombinasjonskemoterapi i henholdsvis første og andre linje. Antall pasienter i denne gruppen anslås til ca. 10 pasienter per år i Norge.

Det forventes at de fleste pasienter i norsk klinisk praksis aktuelle for behandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) vil tilhøre den øverste kategorien. Ifølge de medisinske fagekspertene er pasientgrunnlaget usikkert, men totalt kan det dreie seg om et sted mellom 20-30 pasienter årlig i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger [nasjonale behandlingsretningslinjer for kolorektalkreft](#), senest oppdatert i mai 2022. Generelt innebærer behandling av kolorektalkreft med kurativt siktemål kirurgisk fjerning av svulsten. Adjuvant fluoropyrimidinbasert kjemoterapi anbefales for de fleste pasienter under 70-75 år med lymfeknutepositiv tykktarmskreft (stadium III) uavhengig av MSI-status. I stadium II anbefales adjuvant fluoropyrimidinbasert kjemoterapi til høyrisiko pasienter under 70-75 år, mens pasienter over 70-75 år med dMMR/MSI tykktarmskreft i stadium II ikke trenger adjuvant behandling. I henhold til de nasjonale behandlingsretningslinjene, mottar pasienter med lokalavansert endetarmskreft som regel neoadjuvant strålebehandling, iblant i kombinasjon med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi. Ved medikamentell behandling av ikke-operabel metastatisk kolorektalkreft er behandlingsmålene livsforlengende og palliative. Generelt ved metastatisk kolorektalkreft anbefales førstelinjebehandling med fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi, som FOLFOX (fluorouracil (5-FU), oksaliplatin og kalsiumfolinat) eller FOLFIRI (fluorouracil (5-FU), irinotecan og kalsiumfolinat).

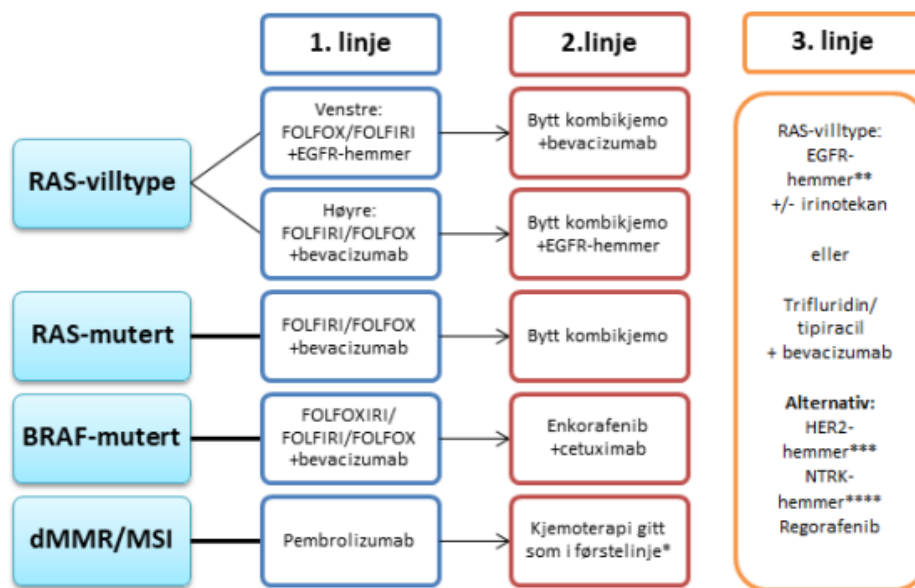
dMMR/MSI-H

Påvisning av dMMR/MSI-H er av betydning for prognose og behandling. MSI-H ved metastatisk sykdom er en dårlig prognostisk faktor dersom man ikke behandles med immunterapi. Disse pasientene har dårligere effekt av kjemoterapi. PD-1 hemmeren pembrolizumab viste i en studie klart bedre effekt på progresjonsfri overlevelse sammenlignet med standard kjemoterapi, og monoterapi med pembrolizumab er i dag anbefalt som førstevalg for pasienter med dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft. Beslutningsforum i Nye metoder innførte [pembrolizumab \(ID2020_078\)](#) (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H/dMMR kolorektalkreft hos voksne 17.01.2022.

Norske medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konferert med, antar at de aller fleste pasienter med dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft i dag mottar pembrolizumab i første linje. Det kan være noen få pasienter som vil motta fluoropyrimidinbasert kjemoterapi i første linje (FOLFOX eller FOLFIRI), før MSI-status er kjent. Imidlertid vil det være svært få som tilhører sistnevnte gruppe, siden rutinemessig MSI-testing nylig er innført.

Det har vært gitt gruppeunntak i Nye metoder for behandling med nivolumab i andrelinje eller senere. Dette gruppeunntaket ble opphevet 23.01.2023. Det er ikke avklart hva som er beste 2-linjebehandling etter progresjon på pembrolizumab. Norske behandlingsretningslinjer anbefaler kjemoterapi, evt. med tillegg av antistoff, avhengig av BRAF/RAS mutasjonsstatus og primærtumorlokasjon.

En oversikt over nasjonale behandlingsalgoritmer ved metastatisk kolorektalkreft er vist i figuren nedenfor.



Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) er indisert til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi.

Virkningsmekanisme

Nivolumab og ipilimumab er antistoffer som binder seg til reseptorer (henholdsvis programmert celledød-1; PD-1, og cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4; CTLA-4) på T-celler. Disse reseptorene har funksjoner som regulerer aktiviteten til T-cellene, og antistoffbinding fører til at T-celleresponsen øker. Nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) har forskjellige, men komplementære virkningsmekanismer som kombinert kan resultere i forbedret antitumorrespons.

Dosering

Anbefalt dose er 3 mg/kg nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab (Yervoy) administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab (Opdivo) som monoterapi administreres intravenøst som 240 mg annenhver uke. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab (Opdivo) administreres 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy).

Behandlingsvarighet

Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. I følge norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konferert med, er det klinisk praksis i Norge å behandle med immunterapi inntil progresjon dersom behandlingen tolereres. Maksimal behandlingstid ved respons er to år. Dersom pasienten progredierer en tid etter å ha gjennomført maksimal behandlingstid med respons, vil rebehandling kunne forsøkes. Rebehandling vil antakelig være aktuelt for svært få pasienter.

Bivirkninger

Generelt har immunrelaterte bivirkninger forekommet hyppigere når nivolumab (Opdivo) ble administrert i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy), sammenlignet med monoterapi. De vanligste bivirkningene med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i den kliniske studien var diaré (25 %), kløe (20 %), hypothyroidisme (18 %), økte leververdier, hudutslett (15 %) og hypertroidisme (14 %). Sikkerhetsprofilen til nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) preges av immunrelaterte bivirkninger, spesielt endokrine, gastrointestinale, hepatiske, pulmonale, renale, og hudrelaterte. De fleste av bivirkningene gikk over med bruk av immunmodulerende medisiner og/eller kortikosteroider, bortsett fra endokrine bivirkninger. 13 % av pasientene måtte avbryte behandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) grunnet antatte bivirkninger, hvorav de vanligste var forhøyede leververdier (5%), autoimmun hepatitt og akutt nyreskade (1,7 % hver). For ytterligere informasjon om [nivolumab \(Opdivo\)](#) og [ipilimumab \(Yervoy\)](#), se preparatomtalene.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonen som ligger til grunn for den aktuelle indikasjonsutvidelsen for nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) er en eksplorativ ikke-randomisert studie uten kontrollgruppe (CM142), hvor 119 pasienter med dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft tidligere behandlet med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi mottok aktuell intervensjon (4 doser ipilimumab 1 mg/kg i kombinasjon med nivolumab 3 mg/kg inntil progresjon eller maksimal klinisk nytte), hvorav 9 pasienter fikk slik behandling i adjuvant setting.

Det er forskjell mellom studiepopulasjonen og den norske populasjonen som er antatt aktuell for metoden. Den mest aktuelle gruppen for behandling (de som raskt progredierer på/etter (neo) adjuvant kjemoterapi) er den eneste relevante gruppen som det finnes studiedata på fra CM142. Disse pasientene utgjør kun en svært liten andel av pasientpopulasjonen i den kliniske studien.

Pasientgruppen som er aktuell for metoden etter progresjon på pembrolizumab i første linje metastatisk setting, var ekskludert fra studien, og er udokumentert. Derfor har Legemiddelverket ikke kunnet vurdere slik bruk, men påpeker at også denne gruppen omfattes av godkjent indikasjon for metoden.

- Effekteresultatene, inkludert overall respons rate (ORR) på 65 % og lange responsvarigheter, er ansett for å være klinisk relevante
- Etter omtrent fem års oppfølging av pasientene i studien, var median overlevelse ikke nådd.
- 68 % av pasienten var fortsatt i live. 13 % av pasientene måtte avbryte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Legemiddelverkets kommentarer

Legemiddelverket har, etter å ha konferert med norske medisinske fageksperter, vurdert at den mest aktuelle pasientgruppen for metoden er pasienter med progresjon på eller innen seks måneder etter (neo) adjuvant fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi. Dette antas å gjelde omtrent 10-20 pasienter årlig i Norge.

Ifølge norske medisinske fageksperter, vil det også kunne være aktuelt å tilby kombinasjonen nivolumab og ipilimumab til en andel av pasienter som progredierer på førstelinjebehandling med pembrolizumab og deretter på kombinasjonskjemoterapi i senere linjer. Dette anslås å gjelde omtrent 10 pasienter årlig. Slik sekvensiell bruk av immunterapi er ikke undersøkt i den kliniske studien CM142 som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, og det finnes ikke grunnlag for å vurdere behandling med nivolumab og ipilimumab etter tidligere progresjon på pembrolizumab og kjemoterapi.

Dokumentasjonen som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen er en eksplorativ fase II kohortstudie. En kontekstualisering av effekteresultatene er begrenset av disse forholdene. Studieresultatene, inkludert ORR på 65 % og lange responsvarigheter, er likevel ansett for å være

klinisk relevante, og er høyere enn responsen som ble oppnådd med nivolumab monoterapi i en annen kohort fra CM-142 (ORR 39 %, ved median 70 måneders oppfølging, n=74). Det presiseres at kohortene ikke var randomisert, og at studien ikke var designet for å sammenligne kohortene.

I vurderingen av indikasjonsutvidelsen for kombinasjonen nivolumab og ipilimumab, trekker EMA likevel frem at de rapporterte resultatene er en sterk indikasjon på at tillegg av ipilimumab til nivolumab kan føre til bedre effekt i målpopulasjonen. Videre, at den observerte ORR og responsvarigheten for nivolumab og ipilimumab i CM142 overgår hva som tidligere er observert i andre metastatisk kolorektalkreft-studier utført for flere år siden (selv om disse ikke var selektert for dMMR/MSI-H status), hvor responsrater i andre linje var rundt 13-32 % avhengig av behandling og KRAS-mutasjonsstatus. EMA vurderer at det er rimelig å forvente at omfanget av observerte varige responser i CM142 vil bety overlevelsesgevinst [over kjemoterapi], selv om størrelsen gjenstår å fastslås.

Helseøkonomi – relevant komparator

Studien som dokumenterer effekt av relevant komparator, pembrolizumab som monoterapi til førstelinjebehandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft hos voksne, er Keynote-177 (KN177). Maksimal behandlingstid ved respons er forventet å være to år i norsk klinisk praksis for behandlingene som sammenlignes. Median behandlingstid i studien som dokumenterer pembrolizumab var 11 måneder, mens median behandlingstid for nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i studien CM142 var tett opp til to år.

Norske klinikere har gitt innspill til Legemiddelverket at det ikke er åpenbare grunner til å tro at behandlingsvarigheten vil være vesentlig annerledes i norsk praksis enn det man så i studiene. De påpeker at legemidlene som sammenlignes oftest administreres frem til progresjon, og lengre behandlingstid for nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) sammenlignet med pembrolizumab i studiene som dokumenterer effekt, henger sammen med bedre responsrater for nivolumab og ipilimumab (65 %) sammenlignet med pembrolizumab (44 %).

Norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har diskutert med, vurderer at kombinasjonen nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) vil foretrekkes fremfor pembrolizumab på grunn av antatt bedre effekt i målgruppen. De forventer en noe høyere risiko for bivirkninger med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy), og ser derfor for seg at hos pasienter hvor det er bekymring for toksisitet (for eksempel eldre) vil pembrolizumab fortsatt foretrekkes.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør BMS har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

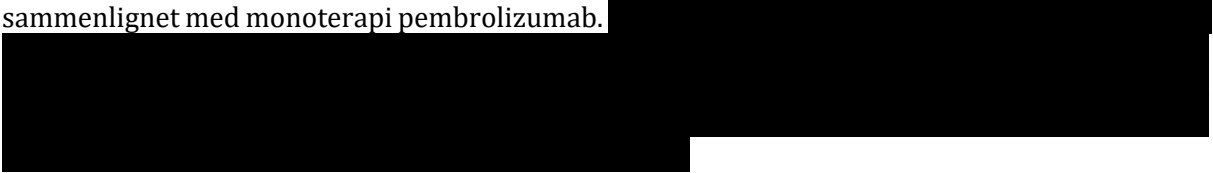
Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab og ipilimumab (Opdivo/Yervoy) innføres til bruk i spesialisthelsetjeneste av Beslutningsforum 20.11.2023, kan behandlingen tas i bruk umiddelbart.

Oppsummering

Siden kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab (Opdivo og Yervoy) kun er indisert til behandling av pasienter med metastatisk dMMR eller MSI-H kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert behandling er det kun aktuelt for en avgrenset andel av den totale pasientpopulasjonen med metastatisk kolorektalkreft. Ifølge medisinske fageksperter forventes det at behandling med nivolumab og ipilimumab (Opdivo/Yervoy) ved aktuell indikasjon er mer effektiv enn behandling med monoterapi pembrolizumab, men denne effektgevinsten er ikke dokumentert i form av en QALY-gevinst. Ifølge fagekspertene vil dette sannsynligvis også resultere i lengre behandlingstid og høyere behandlingskostnader for Opdivo/Yervoy

sammenlignet med monoterapi pembrolizumab.



Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen informasjon
- Danmark: Ingen informasjon
- Skottland (SMC)*: Innført 13.12.2021
- England (NICE/NHS) *: Innført 28.07.2021.

*Refusjon av Opdivo/Yervoy ble innvilget i Skottland og England ved aktuell indikasjon i en annen terapeutisk kontekst, dvs. før pembrolizumab ble godkjent for en overlappende indikasjon.

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [metodevurderingen](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 02.11.2023

Sak til beslutning: ID2020_103: Ipilimumab (Yervoy)/nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med dMMR («mismatch repair deficient») eller MSI-H («microsatellite instability-high») metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_103: Ipilimumab (Yervoy)/nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med dMMR («mismatch repair deficient») eller MSI-H («microsatellite instability-high») metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.11.2023 klarert at metodevurderingen og prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2020_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektal kreftkolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.11.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.12.2020, oppdatert 05.01.2021 og 05.09.2023
Dato for markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen	29.05.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14.12.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03.01.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	11.10.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	646 dager. Dette innebærer 472 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	13.10.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	16.10.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	19.10.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	25.10.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	13 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 9 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	02.11.2023 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	11.12.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 25.09.2023

ID2020_103: Ipilimumab (Yervoy)/Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering datert 11.10.2023, hvor Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av kombinasjonen Opdivo og Yervoy ved aktuell indikasjon.

Kombinasjonsbehandling med Opdivo/Yervoy er tidligere besluttet innført ved følgende indikasjoner:

- Avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje (ID2015_053/ID2021_113)
- Tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (ID2018_006).

Kombinasjonen er i tillegg besluttet ikke innført ved følgende indikasjoner:

- Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektérbar malignt pleuralt mesoteliom (ID2020_112)
- I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon (ID2020_056)
- Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde (ID2018_104)

I henhold til bestillingen leverte MT-innehaver BMS en kostnad-per-QALY-analyse hvor behandling med Opdivo/Yervoy ble sammenlignet med en kombinasjon av kjemoterapi. Legemiddelverket vurderte at dette ikke er en relevant komparator etter at pembrolizumab (Keytruda) ble besluttet innført som monoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektalkreft hos voksne (ID2020_078). Legemiddelverket har derfor ikke vurdert innsendt helseøkonomisk analyse, og heller oppsummert effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader forbundet med kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab, satt i kontekst med pembrolizumab som komparator.



Ettersom godkjent indikasjon for aktuell metode kun omfatter pasienter med metastatisk dMMR-MSI-H kolorektalkreft som tidligere har mottatt fluoropyrimidinbasert kombinasjonsterapi har Legemiddelverket identifisert i hovedsak to relevante behandlingssituasjoner hvor foreliggende kombinasjonsbehandling kan være aktuelt:

- Ved rask progresjon på eller etter (neo)adjuvant fluoropyrimidinbasert kjemoterapi. Antall pasienter i denne gruppen anslås til 10-20 per år i Norge.
- I senere behandlingslinjer etter pembrolizumab og fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi i henholdsvis første og andre behandlingslinje. Antall pasienter i denne gruppen anslås til ca. 10 pasienter per år i Norge.

Pristilbud

BMS har 19.10.2023 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
539385	Opdivo 40 mg, 1 hetteglass	5 607,50 NOK	
579240	Opdivo 100 mg, 1 hetteglass	13 957,40 NOK	
431162	Opdivo 120 mg, 1 hetteglass	16 741,70 NOK	
479954	Opdivo 240 mg, 1 hetteglass	33 447,10 NOK	
597433	Yervoy 50 mg, 1 hetteglass	44 626,60 NOK	
199940	Yervoy 200 mg, 1 hetteglass	178 397,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP det første behandlingsåret, og [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP det andre året – totalt ca. [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP for to års behandling. Tilsvarende kostnader beregnet med maksimal AUP er 1 162 000 NOK (inkl. mva) for år 1, og 872 000 NOK (inkl. mva) for år 2, totalt 2 034 000 NOK (inkl. mva).

Årskostnaden er beregnet med dosering 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab gitt i.v. hver 3. uke for de første 4 dosene, etterfulgt av nivolumab som monoterapi 240 mg hver 2. uke. For monoterapifasen bør 1. dose med nivolumab gis 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab.

Kostnadssammenligning

Legemiddelverket har gjort en kostnadssammenligning mellom kombinasjonsbehandling med Opdivo/Yervoy og pembrolizumab, som Legemiddelverket mener er det mest relevante komparatoren for den aktuelle metoden. Det er gjort beregninger som sammenligner kostnadene både ved 2 års behandlingstid for begge behandlinger (dvs. maksimal behandlingstid i norsk klinisk praksis), samt med observert median behandlingstid fra de kliniske studiene som lå til grunn for godkjenningen av dMMR/MSI-H kolorektalkreft-indikasjonen for behandlingene; dvs. 25 måneder for Opdivo/Yervoy og 11 måneder for pembrolizumab. Ifølge medisinske fageksperter Legemiddelverket var i kontakt med er det forventet at behandling med Opdivo/Yervoy i gjennomsnitt vil pågå lengre enn behandling med pembrolizumab, ettersom førstnevnte og har demonstrert bedre utfall i kliniske studier og forventes å være en mer effektiv behandling enn pembrolizumab monoterapi. Sykehusinnkjøp har oppdatert Legemiddelverkets beregninger (tabell 5 i metodevurderingsrapporten) med RHF-priser (inkl. mva) i tabellen under:



Legemiddel	Aktuell dosering	Antall hetteglass 2 år	Antall hetteglass median	Kostnad 2 års behandling (RHF-AUP, inkl. mva)	Kostnad studiemedian (RHF-AUP, inkl. mva)
Yervoy	75 mg Q3W 4 ggr	8	8		
Opdivo	225 mg Q3W, deretter 240 mg Q2W	50	51		
Keytruda	200 mg Q3W	68	32		

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring av metoden. Dersom 30 pasienter årlig starter behandling med Opdivo/Yervoy ved aktuell indikasjon vil dette resultere i legemiddelutgifter på om lag [REDACTED] NOK (RHF-AUP) per år, forutsatt at pasientene mottar behandling i 2 år. De reelle budsjettvirkningene av en eventuell innføring være noe lavere, avhengig av i hvilken grad behandling med pembrolizumab fortrenses, og faktisk behandlingstid med Opdivo/Yervoy ved aktuell indikasjon i norsk klinisk praksis.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Opdivo/Yervoy innføres til bruk i spesialisthelsetjeneste av Beslutningsforum 20.11.2023, kan behandlingen tas i bruk umiddelbart.

Informasjon om refusjon av nivolumab/ipilimumab (Opdivo/Yervoy) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Ingen informasjon.

Skottland (SMC): Innført 13.12.2021¹.

England (NICE/NHS): Innført 28.07.2021².

Refusjon av Opdivo/Yervoy ble innvilget i Skottland og England ved aktuell indikasjon i en annen terapeutisk kontekst, dvs. før pembrolizumab ble godkjent for en overlappende indikasjon.

Oppsummering

Siden kombinasjonsbehandling med Opdivo og Yervoy kun er indisert til behandling av pasienter med metastatisk dMMR eller MSI-H kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert behandling er det kun aktuelt for en avgrenset andel av den totale pasientpopulasjonen med metastatisk kolorektalkreft. Ifølge medisinske fageksperter forventes det at behandling med Opdivo/Yervoy ved aktuell indikasjon er mer effektiv enn behandling med monoterapi pembrolizumab, men denne effektgevinsten er ikke dokumentert i form av en QALY-gevinst. Ifølge fagekspertene vil dette sannsynligvis også resultere i lengre behandlingstid og høyere behandlingskostnader for Opdivo/Yervoy sammenlignet med monoterapi pembrolizumab. [REDACTED]

¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2394/>

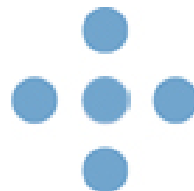
² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta716>



Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	13.10.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	16.10.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	19.10.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	25.10.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	13 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 9 dager.	



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 137 – 2023 ID2023_005 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til PD-L1-negative pasienter med plateepitelkarsinom (subgruppeanalyse)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_005 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til PD-L1-negative pasienter med plateepitelkarsinom (subgruppeanalyse).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi innføres ikke som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til PD-L1-negative pasienter med plateepitelkarsinom.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_005 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til PD-L1-negative pasienter med plateepitelkarsinom (subgruppeanalyse).

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 01.12.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2023_005 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til PD-L1-negative pasienter med plateepitelkarsinom (subgruppeanalyse)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi ikke innføres som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til PD-L1-negative pasienter med plateepitelcarcinom.

Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt bruksområde for et allerede innført legemiddel i Nye metoder. Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering for ID2023_005 nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PD-L1-negative pasienter med plateepitelcarcinom.

Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS), og godkjent preparatomtale.

Metodevurderingen er en subgruppeanalyse for en del av [ID2020_056](#) hvor beslutning foreligger fra 21.06.2021.

1. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi innføres ikke til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.
2. Det er ikke vist at effekten er like god eller bedre sammenlignet med dagens behandling, og prisen er høyere.

Andre tidligere beslutninger i Beslutningsforum

Kombinasjonsbehandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) er tidligere innført til følgende bruksområder:

- Avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje ([ID2015_053/ID2021_113](#)); Sak 065-2022, 23.05.2022.
- Tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko ([ID2018_006](#)); Sak 005-2022, 27.01.2020.

Kombinasjonen er besluttet ikke innført ved følgende indikasjoner:

- Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektabelt malignt pleuralt mesoteliom ([ID2020_112](#)); Sak 077-2023, 19.06.2023.
- Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde ([ID2018_104](#)); Sak 11-21, 14.01.2021.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Metastatisk PD-L1-negativ, plateepitel NSCLC er en ikke kurerbar sykdom med en 5-års relativ overlevelse på 7,8 % i 2022. Medisinske fageksperter har gitt innspill på at det i flere andre studier er vist at pasienter med PD-L1 negative svulster har dårligere prognose enn PD-L1 positive svulster ved behandling med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi.

Alvorlighet og prognosetap

Metastatisk NSCLC er en alvorlig sykdom det ikke finnes noen kur for. Legemiddelverket har levert en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Metastatisk plateepitel NSCLC er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) til å være mellom 11-15 QALY (avhengig av alder; 65-71 år) i metodevurderingen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi for pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er flere tilgjengelige innspill på pasientantall aktuelle for metoden i norsk klinisk praksis, og disse varierer en del i sine estimater.

- Firma har gitt innspill på 20-30 pasienter.
- Medisinske fagekserter har anslått at maksimalt 130 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi.
- Lungekreftforening (ved medisinsk fageksperter), datert 10-01-22, om nasjonal metodevurdering av den aktuelle subgruppen, har antatt at 20-30 pasienter årlig er aktuell for metoden.
- I den forrige metodevurderingen av hele populasjonen til den kliniske studien (CheckMate 9LA) ble det anslått et tentativt antall mellom 0-50 pasienter som aktuelle for metoden.

Legemiddelverket har i budsjettberegningene valgt å bruke 50 pasienter i sine beregninger, men understreker at dette er et svært usikkert anslag.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Alle pasienter med plateepitel NSCLC skal testes for PD-L1 uttrykk på tumorcellene. Pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi, samt eventuelt stråleterapi avhengig av kliniske og radiologiske forhold (som for eksempel truende sentral tumor).

- For pasienter som har et PD-L1 uttrykk ≥ 50 % kan immunterapi som monoterapi vurderes.
- Pasienter som har PD-L1 uttrykk < 1 % regnes som PD-L1 negative og disse behandles i dag i førstelinje metastatisk setting med pembrolizumab i kombinasjon med fire sykluser kjemoterapi (platinum dublett).

Dersom metoden innføres, vil nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) kjemoterapi være et alternativ til dagens kombinasjonsbehandling med pembrolizumab + kjemoterapi i førstelinje metastatisk NSCLC for pasienter med plateepitel karsinom og PD-L1 uttrykk < 1 %.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner.

Merk: I denne metodevurderingen er det kun en subgruppe av den aktuelle indikasjonen som er bestillingen.

Virkningsmekanisme

PD1-hemmer (nivolumab) og CTLA-4 hemmer (ipilimumab).

Dosering

Nivolumab: 360 mg administrert intravenøst hver 3. uke

Ipilimumab: 1 mg/kg administrert intravenøst hver 6. uke

Platinabasert kjemoterapi: karboplatin (AUC 6) og paklitaksel 200 mg/m², administrert hver 3. uke.

Etter 2. syklus med kjemoterapi er fullført fortsettes behandling med 360 mg nivolumab hver 3. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke.

Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Bivirkninger

Preparatomtalen angir at de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), på tvers av tumortyper (kombinert datasett n=2 094) var fatigue, utslett, diaré, kvalme, kløe, muskel- og skjelettsmerter, feber, hoste, redusert appetitt, oppkast, dyspné, forstoppelse, leddsmarter, abdominalsmerter, hypotyreose, hodepine, infeksjon i øvre luftveier, ødem og svimmelhet. Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 67 % for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), med 0,7 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlene. For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for [ipilimumab](#) (Yervoy) og [nivolumab](#) (Opdivo)

Effektdokumentasjon

Innsendt dokumentasjon baserer seg på kliniske data fra den pivotale fase 3 studien CheckMate 9LA som har vurdert effekt og sikkerhet av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi. Metodevurderingen omfatter kun subgruppen PD-L1 negativ, plateepitel NSCLC fra denne studien. Resultatene for effekt for subgruppen PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom, omfattet totalt 72 av totalt 719 pasienter.

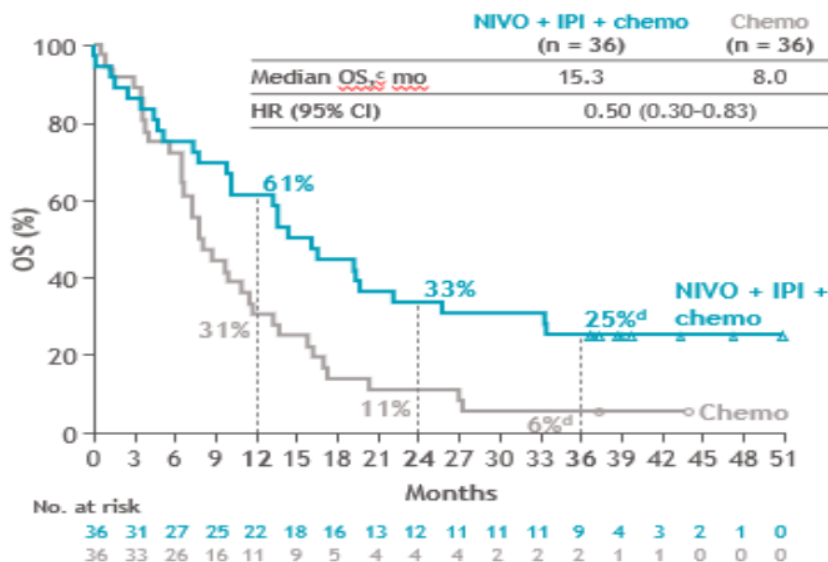
I tillegg har firma sendt inn data fra en støttstudie, en åpen fase 3 studie (CheckMate 227) med tre armer: Subgruppen som er aktuell for denne metodevurderingen (PD-L1 negativ, plateepitel) består av et utvalg på 135 pasienter av totalt 550 pasienter.

- Arm 1: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy), uten kjemoterapi
- Arm 2: Nivolumab (Opdivo) og kjemoterapi
- Arm 3: Bare kjemoterapi

Resultater fra den pivotale studien CheckMate 9LA

Primærendepunktet den pivotale studien, CheckMate 9LA var totaloverlevelse (OS). Ved siste publiserte analyse for totaloverlevelse i CheckMate 9LA var median oppfølging i studien 42,6 måneder (minimum oppfølgingstid 36,1 måned).

- Sammenlignet med kjemoterapi har nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi en hasardratio for totaloverlevelse rapportert til 0,50 (95 % KI 0,30-0,83) for denne subgruppen.
- Median totaloverlevelse er 15,3 måneder versus 8,0 måneder i favør av nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi.
- Median behandlingstid for hele populasjonen i studien var 6,05 måneder for intervensjonsarmen.



Figur 1. Totaloverlevelse for PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom i CheckMate 9LA.

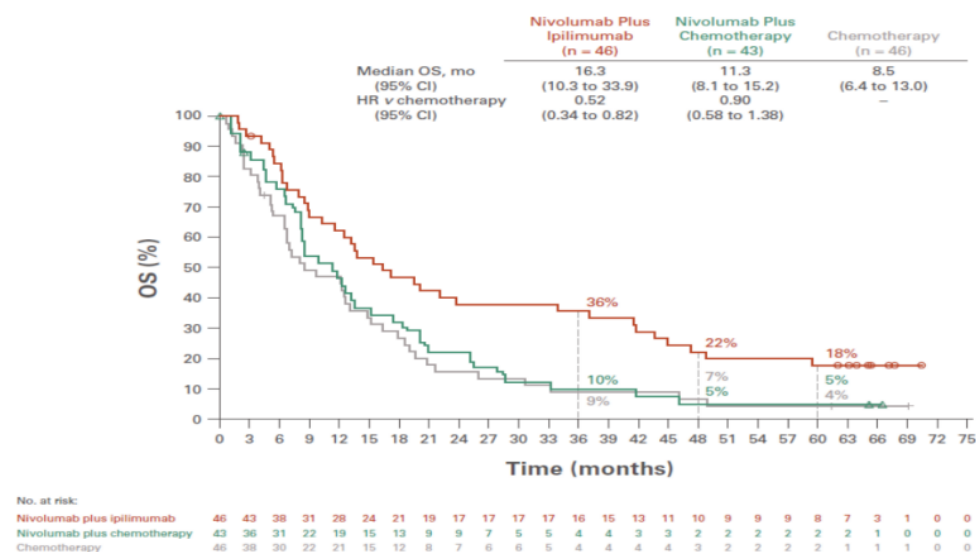
Resultater fra støttstudien (CheckMate 227)

Primærendepunktet den pivotale studien, CheckMate 227 var totaloverlevelse (OS).

Ved siste overlevelsesanalyse var median oppfølging på 66,7 måneder, med 61,3 måneder minimum oppfølging.

- Oppdaterte overlevelsesdata rapporterer median totaloverlevelse på:
 - 16,3 måneder (95% KI 10,3-33,9) for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab.
 - 11,3 måneder (95% KI 8,1-15,2) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi.
 - 8,5 måneder (95% KI 6,4-13,0) for kjemoterapi alene.

Hasardratio for totaloverlevelse var 0,52 (95% KI 0,34-0,82) for nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi.



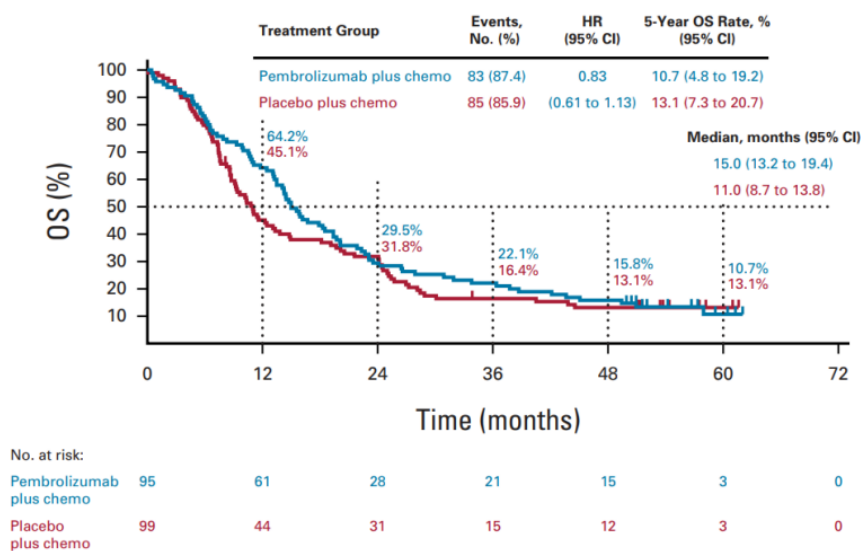
Figur 2. Totaloverlevelse for PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom, CheckMate 227.

Effektdokumentasjon for komparator

Dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis er pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i tilsvarende subgruppe. (BMS, har sendt inn data fra fase 3 studien Keynote 407. PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom, utgjorde 194 av totalt 559 pasienter i studien. I denne subgruppen fra Keynote 407 var median oppfølging 56,9 måneder ved siste publiserte analyse for overlevelse. Minimum oppfølgingstid er ikke rapportert.

- Median overlevelse 15.0 måneder (95 % KI: 13.2-19.4) i pembrolizumab pluss kjemoterapi armen og 11.0 måneder (95 % KI: 8.7-13.8) i placebo pluss kjemoterapi armen med en hasardratio på 0,83 (95 % KI: 0,61-1,13).
- Pasienter i komparatorarmen ble tilbudt pembrolizumab ved sykdomsprogresjon.

Legemiddelverket har ikke estimert relativ effekt av nivolumab/ipilimumab sammenlignet med dagens standardbehandling, pembrolizumab. Det bemerkes at Kaplan-Meier kurven for intervensjonsarmen og komparatorarmen er overlappende i Keynote 407, i motsetning til studiene for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab hvor forskjellen mellom intervensjon og komparator (kjemoterapi) var tydeligere.



Figur 3. Totaloverlevelse for PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom fra Keynote 407.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet

Legemiddelverket mener det er flere begrensninger og usikkerheter knyttet til innsendt dokumentasjon.

- Det er en liten subgruppe fra den pivotale studien med nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab (CheckMate 9LA) som vurderes mot en subgruppe fra en annen klinisk studie hvor intervensjonen er pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (Keynote 407).
- Firmaet, BMS har levert en indirekte sammenlikning av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi sammenlignet med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for den aktuelle subgruppen, men Legemiddelverket har ikke vektlagt resultatene fra denne. Legemiddelverket har kun tilgang på aggregerte baseline karakteristikk fra hele studiepopulasjonen og grunnlaget for å vurdere pasientpopulasjonene på tvers av de to studiene og egnethet for indirekte sammenlikninger mellom de to subgruppene er derfor begrenset.
- Både studien med nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab (CheckMate 9LA) og studien med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (Keynote 407) var stratifisert for PD-L1 < 1 %. CheckMate 9LA var også stratifisert for histologi, mens Keynote 407 inkluderte kun pasienter med histologi plateepitel.
- Overlevelseskurvene fra den åpne støttstudien CheckMate 227 indikerer at behandling med dobbelt immunterapi (nivolumab og ipilimumab) versus enkel immunterapi (nivolumab) i kombinasjon med kjemoterapi ser ut til å gi en langtidsgevinst for enkelte pasienter. Denne effekten er ikke like tydelig i den pivotale studien CheckMate 9LA hvor det er få pasienter igjen i studien og oppfølgingstiden er kortere.

Uønskede hendelser:

Andelen uønskede hendelser er høyere i intervensjonsarmene i begge studiene (CheckMate 9LA og Keynote 407) sammenlignet med kjemoterapi alene. I den forrige metodevurderingen av hele ITT populasjonen fra CheckMate 9LA ([ID2020_056](#)) leverte BMS indirekte sammenlikning av noen utvalgte kategorier av uønskede hendelser (behandlingsrelaterte grad 3-5, behandlingsrelaterte grad 1-5 og behandlingsrelaterte grad 1-5 som medførte seponering). Sammenlikningene til BMS viste ingen statistisk signifikant forskjell i de undersøkte kategoriene.

Basert på tilgjengelig informasjon og utfordringer med å sammenligne på tvers av undergrupper i studier er det ikke mulig å vurdere hvorvidt behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi har bedre eller lik effekt sammenlignet med dagens standardbehandling med pembrolizumab i kombinasjon kjemoterapi hos pasienter med metastatisk PD-L1-negativ plateepitelkarsinom i lunge.

Innspill fra medisinske fageksperter i metodevurderingen

Medisinske fageksperter legemiddelverket har vært i kontakt med mener at bivirkningsprofilen med nivolumab (Opdivo) kombinert med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi er håndterbar, gitt sykdommens alvorlighet og mulig gevinst i denne gruppen. Dette er basert på erfaring innenfor andre terapiområder med dobbel immunterapibehandling samt god erfaring med kombinasjonen immunterapi og kjemoterapi.

Det har kommet innspill fra det medisinske fagmiljøet på at dette er en behandling de ønsker å ha tilgang til, og de mener at tilgjengelige effektdata er lovende sett i sammenheng med at pasienter i den aktuelle subgruppen responderer dårlig på dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis som er pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Helseøkonomi

BMS ønsker ikke å tilgjengeliggjøre data på gjennomsnittlig behandlingsslengde for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi fra den pivotale studien CheckMate 9LA. For pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi legger firma, BMS til grunn en gjennomsnittlig behandlingsslengde på 10 måneder. Dette er basert på Legemiddelverket sin metodevurdering av den kliniske dokumentasjon fra Keynote 407 studien.

For å kunne synliggjøre og sammenstille kostnader per pasient for de to behandlingene velger Legemiddelverket å legge til grunn 10 måneder i sine beregninger av behandlingskostnader og budsjett. Legemiddelverket bemerker at dette er en pragmatisk løsning som ikke helt reflekterer innspillene fra medisinske fageksperter. En medisinsk fagekspert bekrefter at en vekt på 70 kg som BMS har benyttet i sine analyser er representativ for denne pasientgruppen. Legemiddelverket bruker denne vekten også i sine beregninger.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Bristol Myers Squibb har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadssammenligning

Legemiddelverket har sammenlignet behandlingen med den nåværende første behandlingslinje, pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, for metastatisk PD-L1-negativ plateepitel NSCLC. Keytruda har en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 1 347 538,29 NOK med maksimal AUP. Månedskostnaden er om lag [REDACTED] RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering pembrolizumab 200mg iv. hver 3. uke i henhold til godkjent preparatomtale. Kostnader til kjemoterapi er ikke tatt med.

Basert på tilgjengelig informasjon og utfordringer med å sammenligne på tvers av undergrupper i studier har det ikke vært mulig for legemiddelverket å vurdere hvorvidt behandling med nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi har bedre eller lik effekt sammenliknet med dagens standardbehandling med pembrolizumab i kombinasjon kjemoterapi hos pasienter med metastatisk PD-L1-negativ plateepitelkarsinom NSCLC.

Budsjettkonsekvenser

Det er flere tilgjengelige innspill på antall pasienter som er aktuelle for metoden i norsk klinisk praksis, og disse varierer en del i sine estimer. I budsjettberegningene bruker Legemiddelverket 50 nye pasienter årlig, men understreker at dette er et svært usikkert anslag. Legemiddelverket legger gjennomsnittlig behandlingsslengde på 10 måneder til grunn. Dette resulterer i årlige budsjettvirkninger på [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandlingen innføres til bruk i spesialisthelsetjeneste av Beslutningsforum 11.12.2023 kan behandlingen tas i bruk umiddelbart.

Oppsummering

Hvis metoden innføres, vil nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi være et alternativ til dagens kombinasjonsbehandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje metastatisk NSCLC for pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk < 1 %. Basert på tilgjengelig informasjon er det ikke mulig for legemiddelverket å vurdere hvorvidt behandling med nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi har bedre eller lik effekt sammenliknet med dagens standard behandling med pembrolizumab i kombinasjon kjemoterapi for den aktuelle indikasjon.



Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Hele indikasjonen er innført 12.02.2021, dvs uavhengig av PD-L1 status og histologi.
- Danmark: Innført til PD-L1-negative pasienter 16.06.2022. «Medisinrådet anbefaler nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi som førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft til patienter med planocellulær lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %. (...) Medicinrådet vurderer, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med nuværende standardbehandling med platinbaseret kemoterapi (...) Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er betydeligt dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer dog samlet set, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.»
- Skottland (SMC): Hele indikasjonen besluttet ikke innført 17.01.2022, dvs. uavhengig av PD-L1 status og histologi. «Nivolumab plus ipilimumab and 2 cycles of platinum-based chemotherapy significantly improved overall survival compared with platinum-based chemotherapy in patients with previously untreated stage IV or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC.»
- England (NICE/NHS): Hele indikasjonen besluttet ikke innført 08.09.2022, dvs. uavhengig av PD-L1 status og histologi. «The cost-effectiveness estimates for nivolumab combination compared with platinum-doublet chemotherapy, atezolizumab combination and pembrolizumab monotherapy are higher than what NICE considers an acceptable use of NHS resources. The cost-effectiveness estimates compared with pembrolizumab plus pemetrexed and platinum chemotherapy are uncertain because of problems with the analysis.

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Innspill fra [kliniker](#) 16.01.2023.
3. Logg metodevurdering
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
5. Lenke til [metodevurderingen](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 15.11.2023

Sak til beslutning: ID2023_005 Ipilimumab (Yervoy) og Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_005 Ipilimumab (Yervoy) og Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 15.11.2023 klarert at notatet og prisnotatet 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

ID2023_005 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til PD-L1-negative pasienter med plateepitelkarsinom (subgruppeanalyse)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	01.11.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	23.01.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	05.11.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23.01.2023
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28.04.2023
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	31.10.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	172 dager. Dette innebærer 117 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	17.10.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.10.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	24.10.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	09.11.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	24 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 8 dager i påvente av endelig metodevurdering. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	06.11.2023 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	11.12.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 09. november 2023

ID2023_005: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 16.10.2023, hvor Legemiddelverket har vurdert kombinasjonen Opdivo og Yervoy sammen med to doser kjemoterapi mot dagens førstelinjebehandling, pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi ved aktuell indikasjon.

Statens legemiddelverk leverte i 2021 en metodevurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner (ID2020_056). Beslutningsforum vedtok 21.06.2021 å ikke innføre metoden med begrunnelse i at det ikke var vist at effekten er like god eller bedre sammenlignet med dagens behandling, og prisen var høyere. Foreliggende metode er basert på et forslag fra BMS om å vurdere subgruppen av pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft, som har PD L1-negativt plateepitelkarsinom.

Kombinasjonsbehandling med Opdivo og Yervoy er tidligere besluttet innført ved følgende indikasjoner:

- Avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje (ID2015_053/ID2021_113)
- Tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (ID2018_006).

Kombinasjonen er i tillegg besluttet ikke innført ved følgende indikasjoner:

- Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektabel malignt pleuralt mesoteliom (ID2020_112)
- I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon (ID2020_056)
- Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde (ID2018_104)



Kombinasjonen er under vurdering til behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi (ID2020_103)

Pristilbud

Bristol Myers Squibb (BMS) har 24.10.2024 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Opdivo	40 mg, 1 hetteglass	5 607,50 NOK	
Opdivo	100 mg, 1 hetteglass	13 957,40 NOK	
Opdivo	120 mg, 1 hetteglass	16 741,70 NOK	
Opdivo	240 mg, 1 hetteglass	33 447,10 NOK	
Yervoy	50 mg, 1 hetteglass	44 626,60 NOK	
Yervoy	200 mg, 1 hetteglass	178 397,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 647 981,95 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for (Opdivo og Yervoy) er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP.

Årskostnaden er beregnet med dosering nivolumab 360mg iv. hver 3. uke og ipilimumab 1mg/kg iv. hver 6. uke i henhold til SPC. Prisene er beregnet for en standard pasient på 75kg og uten 'vial sharing'. Kostnader til kjemoterapi er ikke tatt med.

Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Kostnadssammenligning:

Legemiddelverket har sammenlignet behandlingen med den nåværende første behandlingslinje, Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi, for metastatisk PD-L1 negativ plateepitel NSCLC.

Keytruda har en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 347 538,29 NOK med maks AUP. Månedskostnaden er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering pembrolizumab 200mg iv. hver 3. uke i henhold til SPC. Kostnader til kjemoterapi er ikke tatt med.

Basert på tilgjengelig informasjon og utfordringer med å sammenligne på tvers av undergrupper i studier har det ikke vært mulig for legemiddelverket å vurdere hvorvidt behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi har bedre eller lik effekt sammenliknet med dagens standardbehandling med pembrolizumab i kombinasjon kjemoterapi hos pasienter med metastatisk PD-L1 negativ plateepitelkarsinom NSCLC.

Legemiddelverket skriver at de har mottatt innspill fra det medisinske fagmiljøet om at kombinasjonen nivolumab og ipilimumab er en behandling de ønsker at pasienter skal ha tilgang til og de mener at tilgjengelige effektdata er lovende sett i sammenheng med at pasienter i den aktuelle subgruppen responderer dårlig på dagens standardbehandling. Basert på studiedata og erfaring med kombinasjonen nivolumab/ipilimumab fra andre terapiområder er det ifølge fagekspertene forventet en langtidsoverlevelsesevinst for en andel av pasientene i aktuell subgruppe sammenliknet med behandling med pembrolizumab.



Budsjettkonsekvenser

Det er flere tilgjengelige innspill på antall pasienter som er aktuelle for metoden i norsk klinisk praksis, og disse varierer en del i sine estimater. I budsjettberegningene bruker Legemiddelverket 50 nye pasienter årlig, men understreker at dette er et svært usikkert anslag. Legemiddelverket legger gjennomsnittlig behandlingstid på 10 måneder til grunn. Dette resulterer i årlige budsjettvirkninger på [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandlingen innføres til bruk i spesialisthelsetjeneste av Beslutningsforum 11.12.2023 kan behandlingen tas i bruk umiddelbart.

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i andre land

Sverige: Hele indikasjonen er innført 12.02.2021, dvs uavhengig av PD-L1 status og histologi¹.

Danmark: Innført til PD-L1-negative pasienter 16.06.2022².

«Medisinrådet anbefaler nivolumab i kombination med ipilimumab og begrenset kemoterapi som førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft til patienter med planocellulær lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %. (...) Medisinrådet vurderer, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med nuværende standardbehandling med platinbaseret kemoterapi (...) Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrenset kemoterapi er betydeligt dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medisinrådet vurderer dog samlet set, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.»

Skottland (SMC): Hele indikasjonen besluttet ikke innført 17.01.2022, dvs. uavhengig av PD-L1 status og histologi³.

«Nivolumab plus ipilimumab and 2 cycles of platinum-based chemotherapy significantly improved overall survival compared with platinum-based chemotherapy in patients with previously untreated stage IV or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC.»

England (NICE/NHS): Hele indikasjonen besluttet ikke innført 08.09.2022, dvs. uavhengig av PD-L1 status og histologi⁴.

«The cost-effectiveness estimates for nivolumab combination compared with platinum-doublet chemotherapy, atezolizumab combination and pembrolizumab monotherapy are higher than what NICE considers an acceptable use of NHS resources. The cost-effectiveness estimates compared with pembrolizumab plus pemetrexed and platinum chemotherapy are uncertain because of problems with the analysis.»

¹ <https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3a702e2/1625118438067/Tecentriq-Keytruda-och-Opdivo-forsta-linjen-NSCLC-210212-INAKTUELL.pdf>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/n/nivolumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-og-kemoterapi-til-1-linjebehandling-af-nsclc>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2397/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta724/chapter/1-Recommendations>



Oppsummering

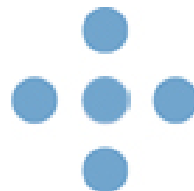
Hvis metoden innføres, vil nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi være et alternativ til dagens kombinasjonsbehandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje metastatisk NSCLC for pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk < 1 %.

Basert på tilgjengelig informasjon er det ikke mulig for legemiddelverket å vurdere hvorvidt behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi har bedre eller lik effekt sammenliknet med dagens standard behandling med pembrolizumab i kombinasjon kjemoterapi for den aktuelle indikasjon.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennum Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	17.10.2023	Endelig rapport mottatt 31.10.23
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.10.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	24.10.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.11.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	24 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 8 dager i påvente av endelig metodevurdering. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.	



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 138 – 2023 ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- **primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon**
- **hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert**
- **hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose**
- **hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- *primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon*
- *hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert*
- *hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose*
- *hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Normalt humant immunglobulin (Xembify) innføres som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:
 - primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
 - hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
 - hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose
 - hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.06.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved:

- *primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon*
- *hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert*
- *hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose*
- *hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)*

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 01.12.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose
- hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at normalt humant immunglobulin (Xembify) innføres som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose
- hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.06.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Det er kun bestilt et prisnotat for ID2022_141 normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.

Immunglobuliner til ekstravaskulær administrering (SCIG) har vært en etablert del av behandlingstilbudet i flere tiår. I den nylig utlyste anbudskonkurransen 2422 *Plasmaderiverte legemidler* vil SCIG som administreres ukentlig, inkludert Xembify, sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Høyest rangerte SCIG-produkt vil ha høyest prioritet ved oppstart og endring av behandling i løpet av avtaleperioden. Planlagt oppstart for anskaffelsen er 01.06.2024, med en varighet på 2 år med mulighet for inntil 2 års forlengelse.

MT-innehaver Grifols har levert tilbud på Xembify til denne anskaffelsen.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Sykehusinnkjøp har beskrevet markedssituasjonen for humane immunglobuliner

Humane immunglobulinprodukter fremstilles av plasma fra bloddonasjoner, og tilgangen på produktene kan variere over tid. Det har i tillegg vært en vesentlig økning i forbruket av slike produkter i senere år, både i Norge og globalt, som også kan påvirke tilgangen og i verste konsekvens bidra til mangelsituasjoner. Det økende forbruket av immunglobuliner antas å komme av at både flere pasienter har behov for behandlingen, at stadig flere sykdommer behandles med immunglobuliner, samt langvarige behandlingsperioder ved kroniske tilstander.

Pakningsprisene på allerede tilgjengelige produkter er også stigende, og i perioden fra 2020 og frem til i dag har apotekenes maksimale utsalgspriser på subkutane immunglobuliner økt med rundt 50 %, målt i pris per mengde virkestoff.

Dersom det oppstår mangelsituasjoner på immunglobuliner vil ikke nødvendigvis alle pasienter som har behov for det kunne motta behandling. For å redusere faren for fremtidige mangelsituasjoner vurderes det som hensiktsmessig at det er flere leverandører som kan levere immunglobulinprodukter til det norske markedet. Ovennevnte problemstillinger er ytterligere belyst i forenklet metodevurdering [ID2020_114](#), hvor Folkehelseinstituttet har kartlagt publisert forskning på effekten av humant immunglobulin ved utvalgte sykdommer, samt forbruk og kostnader knyttet til bruk av humant immunglobulin i Norge. I henhold til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 17.01.2022 skal Helse Midt-Norge RHF følge opp denne metodevurderingen, herunder gi tilbakemelding på hvordan bruken av immunglobulin kan samstemmes og reduseres og hvordan det kan prioriteres i en eventuell mangelsituasjon.

Behandling med aktuelt legemiddel

Xembify inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer.

Indikasjon

Substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primære immunsviktsykdommer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon.
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hvor profylaktiske antibiotika ikke har hatt effekt eller er kontraindisert.
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med myelomatose.

- Hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Virkningsmekanisme

Xembify gir et bredt spekter av opsoniserende og nøytraliserende immunglobulin G (IgG)-antistoffer mot bakterier, virus, parasitter og mykoplasma og deres toksiner. Effekten av disse antistoffene og virkningsmekanismen til Xembify er ikke helt kjent.

Dosering

Substitusjonsbehandling skal innledes og overvåkes under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av immunsvikt.

Dose og doseringsregime avhenger av indikasjonen. Substitusjonsbehandling Legemidlet skal administreres subkutant.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for Xembify.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Grifols har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Xembify blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 11.12.2023, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Oppsummering



Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Besluttet innført 21.10.2022. «Xembify ingår i högkostnadsskyddet (...) Behandlingskostnaden per gram för Xembify är samma som för övriga immunglobuliner i högkostnadsskyddet vid behandling av primärt och sekundärt immunbristsyndrom.»
- Danmark: Ingen informasjon.
- Skottland (SMC): Ingen informasjon.
- England (NICE/NHS): Ingen informasjon.

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg prisnotat
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 23.11.2023

Sak til beslutning: ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 23.11.2023 klarert at prisnotatet 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

ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved:

- primære immunsviktsyndromer med nedsatt antistoffproduksjon
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose
- hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.10.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	12.12.2022
Dato for markedsføringstillatelse for indikasjonen	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	NA
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	NA
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	N/A
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.09.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	11.09.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.11.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	67 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	27.11.2023 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	11.12.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 16.11.2023

ID2022_141: Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi

Bakgrunn

Det vises til Bestillerforums sak 204-22, hvor det er bestilt et prisnotat for normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi, utarbeidet av Sykehusinnkjøp HF.

Xembify inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer. Produktet har indikasjon til substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved primære immunsviktsykdommer med nedsatt antistoffproduksjon, og ved hypogammaglobulinemi hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, myelomatose, eller som skal gjennomgå allogen stamcelletransplantasjon.

Xembify administreres som subkutane infusjoner.

Immunglobuliner til ekstravaskulær administrering (SCIG) har vært en etablert del av behandlingstilbudet i flere tiår. I den nylig utlyste anbudskonkurransen 2422 Plasmaderiverte legemidler vil SCIG som administreres ukentlig, inkludert Xembify, sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Høyest rangerte SCIG-produkt vil ha høyest prioritet ved oppstart og endring av behandling i løpet av avtaleperioden. Planlagt oppstart for anskaffelsen er 01.06.2024, med en varighet på 2 år med mulighet for inntil 2 års forlengelse. MT-innehaver Grifols har levert tilbud på Xembify til denne anskaffelsen.

Markedssituasjonen for humane immunglobuliner

Ettersom humane immunglobulinprodukter fremstilles av plasma fra bloddonasjoner vil tilgangen på produktene kunne variere over tid. Det har i tillegg vært en vesentlig økning i forbruket av slike produkter i senere år, både i Norge og globalt, som også kan påvirke tilgangen og i verste konsekvens



bidra til mangelsituasjoner. Det økende forbruket av immunglobuliner antas å komme av at både flere pasienter har behov for behandlingen, at stadig flere sykdommer behandles med immunglobuliner, samt langvarige behandlingsperioder ved kroniske tilstander.

Pakningsprisene på allerede tilgjengelige produkter er også stigende, og i perioden fra 2020 og frem til i dag har apotekenes maksimale utsalgspriser på subkutane immunglobuliner økt med rundt 50 %, målt i pris per mengde virkestoff. [REDACTED]

Dersom det oppstår mangelsituasjoner på immunglobuliner vil ikke nødvendigvis alle pasienter som har behov for det kunne motta behandling. For å redusere faren for fremtidige mangelsituasjoner vurderes det som hensiktsmessig at det er flere leverandører som kan levere immunglobulinprodukter til det norske markedet.

Ovennevnte problemstillinger er ytterligere belyst i forenklet metodevurdering ID2020_114, hvor Folkehelseinstituttet har kartlagt publisert forskning på effekten av humant immunglobulin ved utvalgte sykdommer, samt forbruk og kostnader knyttet til bruk av humant immunglobulin i Norge¹. I henhold til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 17.01.2022 skal Helse Midt-Norge RHF følge opp denne metodevurderingen, herunder gi tilbakemelding på hvordan bruken av immunglobulin kan samstemmes og reduseres og hvordan det kan prioriteres i en eventuell mangelsituasjon.

Pristilbud

Grifols har 26.09.2023 etter prisforhandling tilbudt at følgende priser skal ligge til grunn for beslutning i Nye metoder:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Ikke tildelt	Xembify 200mg/ml, 5 ml hetteglass	*NOK	[REDACTED]
Ikke tildelt	Xembify 200mg/ml, 10 ml hetteglass	*NOK	[REDACTED]
Ikke tildelt	Xembify 200mg/ml, 20 ml hetteglass	*NOK	[REDACTED]
Ikke tildelt	Xembify 200mg/ml, 50 ml hetteglass	*NOK	[REDACTED]

*Grifols har 25.10.2023 søkt Legemiddelverket om maksimalpriser. Prissøknad er p.t. ikke ferdigbehandlet.

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet med vedlikeholdsdoser på 0,4–0,8 gram/kg/måned for en 75 kg pasient i henhold til SPC. Månedskostnaden for Xembify er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP

Anbudskonkurransen på plasmaderiverte legemidler

I anbudskonkurransen på plasmaderiverte legemidler vil alle subkutane immunglobuliner som administreres ukentlig sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Pristilbudene som ble mottatt for den kommende anbudsperioden med avtalestart 01.06.2024 er vist

1

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_114%20Effekt%20og%20forbruk%20av%20humant%20immunglobulin_kun%20offentlig%20versjon.pdf



i tabellen under. Siden det er noe variasjon i pris per gram virkestoff som er tilbudt for de ulike pakningsstørrelsene for hvert preparat, er prisene i tabellen oppgitt som et intervall.

Rangering	Preparat	RHF-AUP/gram	Merknad

--	--	--	--

Budsjettkonsekvenser

En eventuell innføring av Xembify vil i seg selv ikke påvirke antall pasienter som får behandling med subkutane immunglobuliner. Legemidlet vil inngå anbudet på plasmaderiverte produkter og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

--	--	--	--

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Xembify blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 11.12.2023, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Informasjon om refusjon av normalt humant immunglobulin (Xembify) i andre land

Sverige: Besluttet innført 21.10.2022².

«Xembify ingår i högkostnadsskyddet (...) Behandlingskostnaden per gram för Xembify är samma som för övriga immunglobuliner i högkostnadsskyddet vid behandling av primärt och sekundärt immunbristsyndrom.»

² <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2022-10-31-xembify-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html?query=xembify>



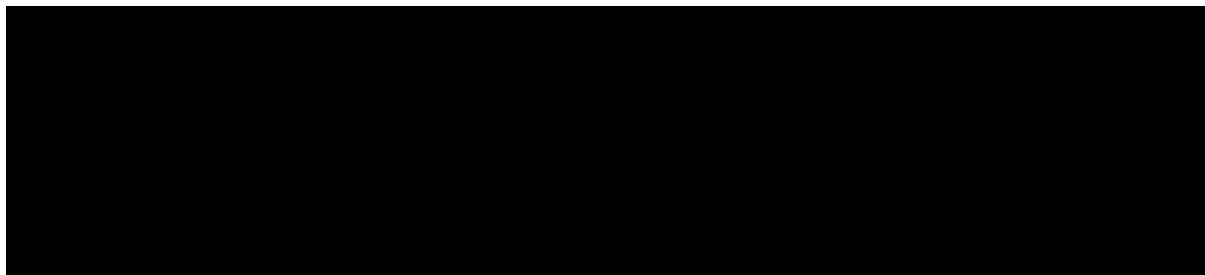
Danmark: Ingen informasjon.

Skottland (SMC): Ingen informasjon.

England (NICE/NHS): Ingen informasjon.

Oppsummering

Kostnadene forbundet med behandling med humane immunglobuliner er stadig økende. Dette kan tilskrives at både forbruket av og prisnivået på tilgjengelige medikamenter øker. Det økende globale forbruket av produktene kombinert med at produktene fremstilles av plasma fra humane donorer gjør dette området sårbart for mangelsituasjoner. For å redusere faren for fremtidige mangelsituasjoner vurderes det som hensiktsmessig at det er flere leverandører som kan levere immunglobulinprodukter til det norske markedet.

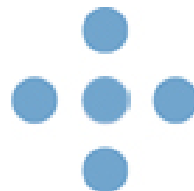


Dersom Cuvitru blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 11.12.2023, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.09.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	11.09.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.11.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	67 dager	



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 139 – 2023 ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- **primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon**
- **hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert**
- **hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multippelt myelom (MM)**
- **hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- *primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon*
- *hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert*
- *hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multippelt myelom (MM)*
- *hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) innføres ikke som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:
 - primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
 - hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
 - hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multippelt myelom (MM)
 - hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multippelt myelom (MM)
- hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 01.12.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multipelt myelom (MM)
- hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at normalt humant immunglobulin (Cuvitru) ikke innføres som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multipelt myelom (MM)
- hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Det er kun bestilt et prisnotat for ID2023_038 normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.

Immunglobuliner til ekstravaskulær administrering (SCIG) har vært en etablert del av behandlingstilbudet i flere tiår. I den nylig utlyste anbudskonkurransen 2422 *Plasmaderiverte legemidler* vil SCIG som administreres ukentlig, inkludert Cuvitru, sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Høyest rangerte SCIG-produkt vil ha høyest prioritet ved oppstart og endring av behandling i løpet av avtaleperioden. Planlagt oppstart for anskaffelsen er 01.06.2024, med en varighet på 2 år med mulighet for inntil 2 års forlengelse. MT-innehaver Takeda har levert tilbud på Cuvitru til denne anskaffelsen.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Sykehusinnkjøp har beskrevet markedssituasjonen for humane immunglobuliner

Humane immunglobulinprodukter fremstilles av plasma fra bloddonasjoner, og tilgangen på produktene kan variere over tid. Det har i tillegg vært en vesentlig økning i forbruket av slike produkter i senere år, både i Norge og globalt, som også kan påvirke tilgangen og i verste konsekvens bidra til mangelsituasjoner. Det økende forbruket av immunglobuliner antas å komme av at både flere pasienter har behov for behandlingen, at stadig flere sykdommer behandles med immunglobuliner, samt langvarige behandlingsperioder ved kroniske tilstander.

Pakningsprisene på allerede tilgjengelige produkter er også stigende, og i perioden fra 2020 og frem til i dag har apotekenes maksimale utsalgspriser på subkutane immunglobuliner økt med rundt 50 %, målt i pris per mengde virkestoff.

Dersom det oppstår mangelsituasjoner på immunglobuliner vil ikke nødvendigvis alle pasienter som har behov for det kunne motta behandling. For å redusere faren for fremtidige mangelsituasjoner vurderes det som hensiktsmessig at det er flere leverandører som kan levere immunglobulinprodukter til det norske markedet. Ovennevnte problemstillinger er ytterligere belyst i forenklet metodevurdering [ID2020 114](#), hvor Folkehelseinstituttet har kartlagt publisert forskning på effekten av humant immunglobulin ved utvalgte sykdommer, samt forbruk og kostnader knyttet til bruk av humant immunglobulin i Norge. I henhold til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 17.01.2022 skal Helse Midt-Norge RHF følge opp denne metodevurderingen, herunder gi tilbakemelding på hvordan bruken av immunglobulin kan samstemmes og reduseres og hvordan det kan prioriteres i en eventuell mangelsituasjon.

Behandling med aktuelt legemiddel

Cuvitru inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer.

Indikasjon

Substitusjonsbehandling hos voksne og barn og ungdom (0–18 år) ved:

- primære immunsviktsyndromer med nedsatt antistoffproduksjon
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multipelt myelom (MM)
- hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogene hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Virkningsmekanisme

Humant normalt immunglobulin inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG) med et bredt spekter av antistoffer mot smittefarlige stoffer. Humant normalt immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som finnes i den normale populasjonen. Det fremstilles vanligvis fra oppsamlet plasma fra minst 1000 donasjoner. Det har en fordeling av immunglobulin G-underklasser som er tilnærmet proporsjonal med fordelingen i naturlig humant plasma. Adekvate doser av dette legemidlet kan tilbakeføre unormalt lave immunglobulin G-nivåer til normalområdet.

Dosering

Substitusjonsbehandling skal startes og overvåkes under tilsyn av en lege med erfaring med behandling av immunsvikt. Dosen og doseregimet avhenger av indikasjonen. Preparatet skal administreres subkutant.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for Cuvitru.

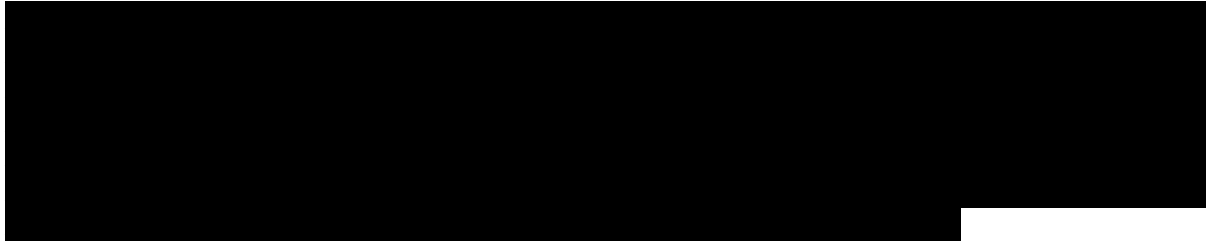
Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Takeda har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Cuvitru blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 11.12.2023, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Oppsummering



Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Besluttet innført 16.06.2017. «Cuvitru ingår i högkostnadsskyddet (...) Kostnaden för behandling med Cuvitru är den samma eller lägre än kostnaden för behandling med Hizentra.»
- Danmark: Ingen informasjon
- Skottland (SMC): Ingen informasjon.
- England (NICE/NHS): Ingen informasjon

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg prisnotat
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 23.11.2023

Sak til beslutning: ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substisjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substisjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 23.11.2023 klarert at prisnotatet 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

**ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som
substitusjonsbehandling hos voksne og barn og ungdom (0–18 år) ved:**

- primære immunsviktsyndromer med nedsatt antistoffproduksjon
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hvor profylaktisk antibiotika ikke har virket eller er kontraindisert
- hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med multipelt myelom (MM)
- hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	06.03.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.05.2023
Dato for markedsføringstillatelse for indikasjonen	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	NA
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	NA
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	N/A
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.09.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	12.10.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.11.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	67 dager hvorav 32 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 35 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	27.11.2023 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	11.12.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 16.11.2023

ID2023_038: Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi

Bakgrunn

Det vises til Bestillerforums sak 083-23, hvor det er bestilt et prisnotat for normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi, utarbeidet av Sykehusinnkjøp HF.

Cuvitru inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer. Produktet har indikasjon til substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved primære immunsviktsykdommer med nedsatt antistoffproduksjon, og ved hypogammaglobulinemi hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, myelomatose, eller som skal gjennomgå allogen stamcelletransplantasjon.

Cuvitru administreres som subkutane infusjoner.

Immunglobuliner til ekstravaskulær administrering (SCIG) har vært en etablert del av behandlingstilbudet i flere tiår. I den nylig utlyste anbudskonkurransen 2422 Plasmaderiverte legemidler vil SCIG som administreres ukentlig, inkludert Cuvitru, sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Høyest rangerte SCIG-produkt vil ha høyest prioritet ved oppstart og endring av behandling i løpet av avtaleperioden. Planlagt oppstart for anskaffelsen er 01.06.2024, med en varighet på 2 år med mulighet for inntil 2 års forlengelse. MT-innehaver Takeda har levert tilbud på Cuvitru til denne anskaffelsen.

Markedssituasjonen for humane immunglobuliner

Ettersom humane immunglobulinprodukter fremstilles av plasma fra bloddonasjoner vil tilgangen på produktene kunne variere over tid. Det har i tillegg vært en vesentlig økning i forbruket av slike produkter i senere år, både i Norge og globalt, som også kan påvirke tilgangen og i verste konsekvens



bidra til mangelsituasjoner. Det økende forbruket av immunglobuliner antas å komme av at både flere pasienter har behov for behandlingen, at stadig flere sykdommer behandles med immunglobuliner, samt langvarige behandlingsperioder ved kroniske tilstander.

Pakningsprisene på allerede tilgjengelige produkter er også stigende, og i perioden fra 2020 og frem til i dag har apotekenes maksimale utsalgspriser på subkutane immunglobuliner økt med rundt 50 %, målt i pris per mengde virkestoff. [REDACTED]

Dersom det oppstår mangelsituasjoner på immunglobuliner vil ikke nødvendigvis alle pasienter som har behov for det kunne motta behandling. For å redusere faren for fremtidige mangelsituasjoner vurderes det som hensiktsmessig at det er flere leverandører som kan levere immunglobulinprodukter til det norske markedet.

Ovennevnte problemstillinger er ytterligere belyst i forenklet metodevurdering ID2020_114, hvor Folkehelseinstituttet har kartlagt publisert forskning på effekten av humant immunglobulin ved utvalgte sykdommer, samt forbruk og kostnader knyttet til bruk av humant immunglobulin i Norge¹. I henhold til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 17.01.2022 skal Helse Midt-Norge RHF følge opp denne metodevurderingen, herunder gi tilbakemelding på hvordan bruken av immunglobulin kan samstemmes og reduseres og hvordan det kan prioriteres i en eventuell mangelsituasjon.

Pristilbud

Takeda har 12.10.2023 etter prisforhandling tilbudt at følgende priser skal ligge til grunn for beslutning i Nye metoder:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
155681	Cuvitru 200mg/ml, 5 ml hetteglass	1 077,20 NOK	[REDACTED]
443604	Cuvitru 200mg/ml, 10 ml hetteglass	2 118,20 NOK	
405862	Cuvitru 200mg/ml, 20 ml hetteglass	4 200,10 NOK	
168611	Cuvitru 200mg/ml, 40 ml hetteglass	8 364,00 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 289 500–941 650 med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med vedlikeholdsdoser på 0,3–1,0 gram/kg/måned for en 75 kg pasient i henhold til SPC. Månedskostnaden for Cuvitru er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP

Anbudskonkurransen på plasmaderiverte legemidler

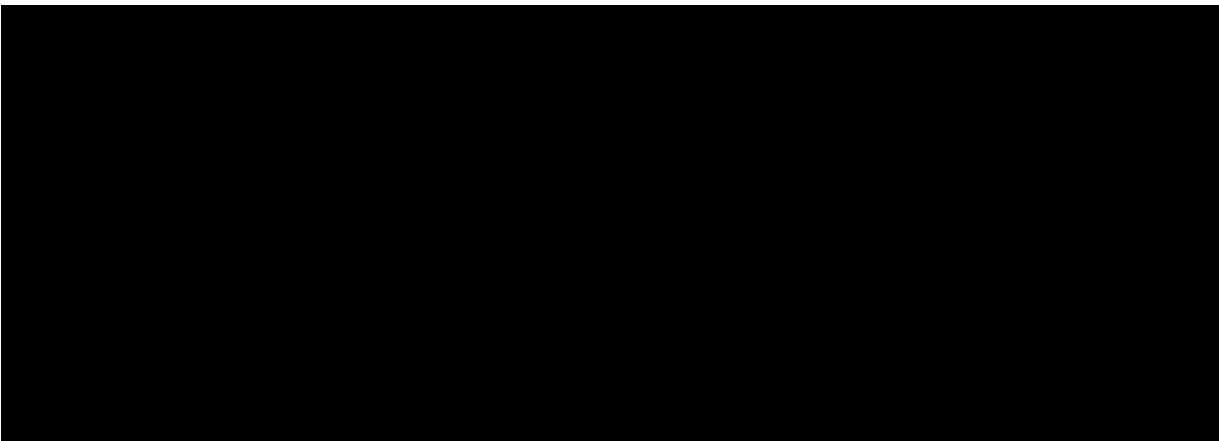
I anbudskonkurransen på plasmaderiverte legemidler vil alle subkutane immunglobuliner som administreres ukentlig sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Pristilbudene som ble mottatt for den kommende anbudsperioden med avtalestart 01.06.2024 er vist i tabellen under. Siden det er noe variasjon i pris per gram virkestoff som er tilbudt for de ulike pakningsstørrelsene for hvert preparat, er prisene i tabellen oppgitt som et intervall.

¹

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_114%20Effekt%20og%20forbruk%20av%20humant%20immunglobulin_kun%20offentlig%20versjon.pdf

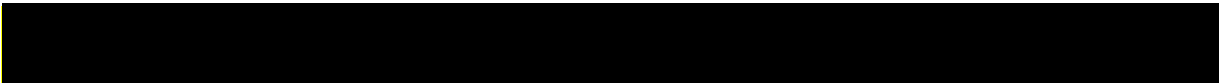


Rangering	Preparat	RHF-AUP/gram	Merknad



Budsjettkonsekvenser

En eventuell innføring av Cuvitru vil i seg selv ikke påvirke antall pasienter som får behandling med subkutane immunglobuliner. Legemidlet vil inngå anbudet på plasmaderiverte produkter og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Cuvitru blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 11.12.2023, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Informasjon om refusjon av normalt humant immunglobulin (Cuvitru) i andre land

Sverige: Besluttet innført 16.06.2017².

«Cuvitru ingår i högkostnadsskyddet (...) Kostnaden för behandling med Cuvitru är densamma eller lägre än kostnaden för behandling med Hizentra.»

Danmark: Ingen informasjon.

Skottland (SMC): Ingen informasjon.

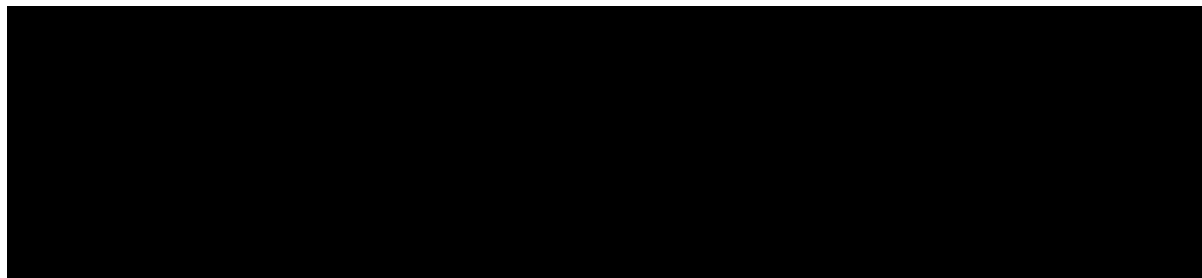
² <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2017-06-22-cuvitru-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html?query=cuvitru>



England (NICE/NHS): Ingen informasjon.

Oppsummering

Kostnadene forbundet med behandling med humane immunglobuliner er stadig økende. Dette kan tilskrives at både forbruket av og prisnivået på tilgjengelige medikamenter øker. Det økende globale forbruket av produktene kombinert med at produktene fremstilles av plasma fra humane donorer gjør dette området sårbart for mangelsituasjoner. For å redusere faren for fremtidige mangelsituasjoner vurderes det som hensiktsmessig at det er flere leverandører som kan levere immunglobulinprodukter til det norske markedet.

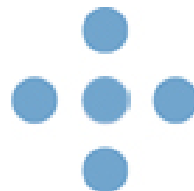


Dersom Cuvitru blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 11.12.2023, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.09.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	12.10.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.11.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	67 dager hvorav 32 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 35 dager.	



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 140 – 2023 ID2021_104 Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) - revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_104 Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) – revurdering.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) innføres ikke til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).
2. Det er ikke dokumentert en nytte som står i et rimelig forhold til prisen.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2021_104 Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) – revurdering.*

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 01.12.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2021_104 Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) - revurdering

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

Anbefaling fra fagdirektørene

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

Det er ikke dokumentert en nytte som står i et rimelig forhold til prisen.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Om bestillingen

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk, alvorlighet og usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser for ID2021_104 cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).

Dette er en revurdering av ID2018_063. Revurderingen er basert på studiedata med lengere oppfølgingstid og en ny helseøkonomisk modell, og tar utgangspunkt i ny dokumentasjon innsendt av Jazz Pharmaceuticals (Jazz).

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum 27.01.2020 ([ID2018 063](#) Sak 008-2020)

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

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 delingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale blodceller (røde og hvite blodceller samt blodplater), og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger.

Det skilles mellom de novo AML hvor årsaken stort sett er ukjent, terapi-relaterte AML (t-AML) som utvikles etter eksponering for stråle- eller kjemoterapibehandling og sekundær AML (sAML) hvor sykdommen oppstår som følge av progresjon av en annen sykdom som myelodysplastisk syndrom (AML-MRC) eller myeloproliferativ neoplasm (MPN)*. Høyrisiko sekundær AML som omfattes av aktuell indikasjon, inkluderer t-AML og AML-MRC. Disse pasientene har dårlig prognose og responderer dårlig på kjemoterapi.

*European Leukemia Net (ELN) kom med oppdaterte retningslinjer i 2022, dvs. etter at metoden fikk markedsføringstillatelse. Diagnosegruppen terapirelatert AML (t-AML) og sekundær AML etter myelodysplastisk syndrom (MRC) som kliniske diagnoser er falt bort og disse gruppene defineres i dag primært gjennom genetiske avvik.

Alvorlighet og prognosetap

Sekundær høyrisiko AML, med undergruppe t-AML eller AML-MRC, er en alvorlig tilstand. Legemiddelverket har beregnet at t-AML eller AML-MRC for denne populasjonen behandlet med 3+7 har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 15-18,5 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år. For t-AML og AML-MRC er det rundt 29 aktuelle pasienter i året.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#), sist revidert i desember 2021. Dette handlingsprogrammet beskriver ikke spesifikt behandling for undergruppene t-AML eller AML-MRC. Vanligvis består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling (kjemoterapi), og pasienter som oppnår remisjon tilbys konsolideringskur etter gitte prinsipper som involverer kjemoterapi og/eller kan inkludere stamcelletransplantasjon. Hvis Vyxeos liposomal innføres vil den kunne erstatte dagens induksjonsbehandling med intensiv kjemoterapi.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Vyxeos liposomal er indisert til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterte forandringer (AML-MRC).

Virkningsmekanisme

CPX-351 (Vyxeos) er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av de to kjemoterapiene daunorubicin og cytarabin. Ved at disse er innkapslet i liposomer vil de beskyttes mot nedbrytning etter intravenøs infusjon og være effektive over lengre tid.

Dosering

Første induksjon: daunorubicin 44 mg/m² og cytarabin 100 mg/m² på dag 1, 3 og 5

Andre induksjon: daunorubicin 44 mg/m² og cytarabin 100 mg/m² på dag 1 og 3

Konsolidering (post-remisjon): daunorubicin 29 mg/m² og cytarabin 65 mg/m² på dag 1 og 3

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for Vyxeos liposomal.

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av CPX-351 (Vyxeos) er sammenlignet med dagens standardbehandling som er cytarabin og daunorubicin (3+7), og er dokumentert i den åpne, randomiserte, fase 3 studien (Studie 301). Studien inkluderte 309 pasienter med sekundær høyrisiko AML. Komparator er relevant sammenligningsgrunnlag for å vurdere relativ effekt. Primærendepunktet var total overlevelse (OS).

Resultatene fra studien viste at:

- CPX-351 (Vyxeos) forlenger median overlevelse med **3,4 måneder** sammenlignet med standardbehandling (3+7-armen).
- Median OS var **9,33 måneder** for CPX-351 Vyxeos-armen versus **5,95 måneder** i standardbehandlingsarmen (HR = 0,70, 95% KI: 0,55-0,91).
- Innsendt dokumentasjon inneholder oppdaterte data for 5-års overlevelse som var høyere i Vyxeos-armen (18 %) versus standardbehandlingsarmen (8 %).

Legemiddelverket har ikke vurdert sikkerhetsprofilen til CPX-351 (Vyxeos) i denne revurderingen av metoden siden sikkerhetsdata ikke ble samlet inn i oppfølgingsperioden. Reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger er inkludert som et nyttetap i den helseøkonomiske modellen og kostnader forbundet med bivirkninger er hensyntatt.

Helseøkonomi

Firma har basert på innspill fra Legemiddelverket sendt inn en annen type helseøkonomisk modell i denne revurderingen enn det som ble sendt inn i den tidligere metodevurderingen av CPX-351, for detaljer se metodevurderingen kapittel 2.1. Modellen er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for modellering av kreftbehandling. Modellen er transparent, og det er enkelt å endre inputdata. Formalitetene i modellen er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

I Legemiddelverkets hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med Vyxeos i gjennomsnitt får 0,8 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med standardbehandlingsregimet.

Resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse er vist nedenfor:

	Vyxeos liposomal (CPX-351)	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 337 320 NOK	707 296 NOK	630 024 NOK
Totale QALYs	1,69	0,86	0,83
Totale leveår	3,11	1,56	1,55
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	760 403 NOK		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	407 052 NOK		

Legemiddelverkets vurdering av usikkerhet

De største usikkerhetsmomentene som ble trukket frem i den forrige metodevurderingen er nå redusert ved at Jazz har sendt inn en enklere helseøkonomisk modell og benyttet framskriving av effektdata basert på Kaplan-Meier kurver. I tillegg inneholder denne innsendingen oppdaterte data for 5-års overlevelse, som fremstår stabil i begge armene i tidsrommet 36-60 måneder.

I den [opprinnelige metodevurderingen](#) ble det presentert to scenarioer for IKER, der det ene var konservativt og den andre mer optimistisk, med hensyn på OS-gevinst. Den nye helseøkonomiske modellen estimerer en vesentlig forbedret helsegevinst ved behandling med Vyxeos sammenlignet med behandling med daunorubicin og cytarabin (3+7) sammenlignet med helsegevinsten som ble estimert i det mest konservative scenariet i den opprinnelige modellen. Det er likevel ytterligere to vesentlige usikkerhetsmomenter i resultatene som ikke er redusert i revurderingen, som skyldes studiedesignet til Studie 301.

- CPX-351 (Vyxeos) er sammenlignet direkte med relevant komparator i en åpen, randomisert fase 3 studie med modne overlevelseshdata. Da studien var åpen og det ikke var predefinert felleskriterier for hvilke pasienter som gikk videre til stamcelletransplantasjon (HSCT), kan ha ført til seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for CPX-351 (Vyxeos).
- Seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for Vyxeos og lavere dosering av 3+7 i studien enn det som benyttes i klinisk praksis kan medføre at helsegevinsten ved behandling med Vyxeos er overestimert i forhold til behandling med 3+7. Kostnad per QALY er i så fall underestimert.

Det er også knyttet noe usikkerhet til det modellerte platået i langtidsoverlevelsen. Denne usikkerheten belyses ved å benytte generalisert gamma til å framskrive overlevelse i begge armene som resulterer i et mer pessimistisk, men plausibelt scenario. Som forventet øker IKER ved bruk av denne funksjonsformen fordi helsegevinsten blir lavere.

En scenarioanalyse belyser dette, og viser at IKER øker med ca. 100 000 NOK per QALY i Legemiddelverkets hovedscenario når man legger til grunn framskrivning av OS basert på generalisert gamma i begge armer.

Innspill fra medisinske fageksperter

To fageksperter påpeker at det er benyttet en lavere dose kjemoterapi i komparatorarmen sammenlignet med norsk klinisk praksis. Hvilke pasienter som har gått videre til stamcelletransplantasjon og dosering av kjemoterapi fører til usikkerhet i effektstørrelsen i den kliniske studien samt overførbarheten til norsk klinisk praksis. Undersøkelse av enkeltparametere viser at valg av framskrivningskurve og kostnader knyttet til oppfølging etter progresjon har stor betydning på resultatet (IKER).

I den forrige metodevurderingen kommenterte de medisinske fagekspertene at pasientanslaget (29 pasienter) var noe høyt, men at det ikke var sikre anslag på pasientgrunnlaget i Norge. I tillegg er klassifiseringen av AML endret siden CPX-351 (Vyxeos) fikk markedsføringstillatelse og diagnosegruppene t-AML og sekundær AML etter MRC falt bort. Disse pasientene defineres i dag gjennom genetiske forandringer. Dette innebærer at det vil kunne være utfordringer knyttet til indikasjonsordlyden for CPX-351 (Vyxeos) når det gjelder å identifisere de pasientene som er aktuelle for behandling, og gir dermed usikkerhet til pasientestimatene som ligger til grunn for budsjettberegningene.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Jazz har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Vyxeos får positiv beslutning i Beslutningsforum 11. desember 2023, kan legemidlet tas i bruk fra 1. februar 2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.
- Danmark: Innført i april 2019 (før overgang til bruk av kostnad-per-QALY-analyse som beslutningsgrunnlag). Lenke: [Daunorubicin / cytarabine \(Vyxeos\) \(medicinraadet.dk\)](https://medicinraadet.dk)
- Skottland (SMC): Innført i mars 2019. Basert på en kostnad-per-QALY analyse. «*Following a full submission assessed under the end of life and ultra-orphan medicine process: liposomal formulation of daunorubicin/cytarabine (Vyxeos®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: The treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukaemia (AML) or AML with myelodysplasia-related changes. In a randomised phase III study, in adults (aged 60 to 75 years) with high-risk AML, liposomal daunorubicin/cytarabine improved overall survival when compared with a standard of care regimen. This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of liposomal daunorubicin/cytarabine. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHSScotland or a list price that is equivalent or lower.*»
Lenke: [liposomal formulation of daunorubicin & cytarabine \(Vyxeos\) \(scottishmedicines.org.uk\)](https://scottishmedicines.org.uk)
- England (NICE/NHS): Innført i desember 2018. Basert på en kostnad-per-QALY analyse. «*Liposomal cytarabine–daunorubicin is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated therapy-related acute myeloid leukaemia or acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.*»
Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta552>

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [metodevurderingen](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 24.11.2023

Sak til beslutning: ID2021_104: Cytarabin og Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapielatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML/MRC) – Revurdering.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_104: Cytarabin og Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapielatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML/MRC) - Revurdering*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 23.11.2023 klarert at metodevurdering og prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2021_104 Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) _revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.06.2021 (revurdering av ID2018_063)
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.09.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	23.08.2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27.09.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10.06.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	01.11.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	507 dager. Dette innebærer 170 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	07.09.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.09.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	09.11.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	15.11.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	70 dager hvorav 43 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 57 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	24.11.2023 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	11.12.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 15. november 2023

ID2021_104: Cytarabin og Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) - Revurdering

Bakgrunn

Saken er en revurdering. Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 01.11.2023 samt godkjent preparatomtale. Det vises også til tidligere metodevurderingen fra Legemiddelverket (ID2018_063) datert 14.11.2019, tilhørende prisnotat samt påfølgende beslutning i Beslutningsforum 27.01.2020:

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

Vyxeos er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av kjemoterapiene daunorubicin og cytarabin. Kombinasjonen daunorubicin og cytarabin i løs form («3+7») er i dag standardbehandling ved AML for aktuell pasientpopulasjon.

Jazz Pharmaceuticals sendte 25.06.2021 inn forslag om revurdering av metodevurderingen basert på oppdaterte 5-års data og en ny og enklere helseøkonomisk modell. Basert på den revurderte metodevurderingen har Jazz, etter prisforhandlinger, tilbudt ny pris på Vyxeos.





Pristilbud

Jazz Pharmaceuticals har 09.11.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
485703	Vyxeos Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 44 mg / 100 mg. 1 hetteglass	67 896,50NOK	

Med utgangspunkt i tilbudt RHF-AUP og kroppsoverflate 1,73 hentet fra beregningsmodell i onkologianbudet, vil det med utgangspunkt i dosering hentet fra SPC, gi følgende legemiddelkostnader for første induksjonsbehandling¹. Kostnaden er beregnet med svinn:

Første induksjon: [REDACTED]

Til sammenligning koster i dag intensiv induksjonsbehandling «3+7» (daunorubicin 90 mg/m² daglig i 3 dager, kombinert med cytarabin 200 mg/m² kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn): [REDACTED]

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2018_063):

Prisnotat	Datert	Varenummer	RHF-AUP inkl. mva.
1	03.01.2020	485703	

Dette ga følgende legemiddelkostnader forbundet med første induksjonsbehandling:

Første induksjon, med svinn: [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet kostnadseffektiviteten av Vyxeos sammenlignet med standardbehandling med løs kombinasjon av daunorubicin og cytarabin (3+7). Beregningene er basert på ny dokumentasjon² fra Jazz samt en ny helseøkonomisk modell. Dette ga følgende resultater:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Ca. 760 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 09.11.2023 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap (APT) til mellom ca. 15 til ca. 18,5 QALY for den aktuelle pasientpopulasjonen gitt dagens standardbehandling.

¹ Dette er tilsvarende beregninger som ble presentert i det første prisnotatet for Vyxeos i forbindelse med ID2018_063.

² Ny dokumentasjon består i studiedata med lengre oppfølgingstid fra Studie 301, den samme studien som også lå til grunn ved forrige metodevurdering.



Resultatene i metodevurdering av (ID2021_104) er basert på en annen helseøkonomisk modell enn den som ble benyttet i den første metodevurderingen (ID2018_063). Det er den samme kliniske studien som ligger til grunn for vurdering av relativ effekt som i den forrige metodevurderingen. Den nye helseøkonomiske modellen estimerer en vesentlig forbedret helsegevinst ved behandling med Vyxeos sammenlignet med behandling med daunorubicin og cytarabin (3+7) enn det som ble modellert i den opprinnelige modellen. I den nye metodevurderingen skriver Legemiddelverket at usikkerheten i resultatene er redusert ved at Jazz har sendt inn en enklere helseøkonomisk modell og benyttet framskriving av effektdata basert på Kaplan-Meier kurver som inkluderer oppdaterte data for 5-års overlevelse.

Det er likevel to vesentlige usikkerhetsmomenter i resultatene som ikke er redusert i revurderingen, da disse skyldes studiedesignet til Studie 301. Legemiddelverket skriver:

«Vyxeos liposomal (CPX-351) er sammenlignet direkte med relevant komparator i en åpen, randomiserte fase 3 studie med modne overlevelseshdata. Det at studien var åpen og at det ikke var predefinert felleskriterier for hvilke pasienter som gikk videre til stamcelletransplantasjon (HSCT) kan ha ført til seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for Vyxeos liposomal (CPX-351). To medisinske fageksperter påpeker at det er benyttet en lavere dose kjemoterapi i komparatorarmen sammenlignet med norsk klinisk praksis. Hvilke pasienter som har gått videre til stamcelletransplantasjon og dosering av kjemoterapi fører til usikkerhet i effektstørrelsen i den kliniske studien samt overførbarheten til norsk klinisk praksis.»

Seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for Vyxeos og lavere dosering av 3+7 i studien enn det som benyttes i klinisk praksis kan medføre at helsegevinsten ved behandling med Vyxeos er overestimert i forhold til behandling med 3+7. Kostnad per QALY er i så fall underestimert.

Legemiddelverket skriver også: «Det er knyttet noe usikkerhet til det modellerte platået i langtidsoverlevelsen. Denne usikkerheten belyses ved å benytte generalisert gamma til å framskrive overlevelse i begge armene som resulterer i et mer pessimistisk, men plausibelt scenario. Som forventet øker IKER ved bruk av denne funksjonsformen fordi helsegevinsten blir lavere» En scenarioanalyse belyser dette, og viser at ICER øker med ca. 100 000 NOK per QALY i Legemiddelverkets hovedscenario når man legger til grunn framskriving av OS basert på generalisert gamma i begge armer.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett med utgangspunkt i at 29 pasienter er aktuelle for behandling med Vyxeos hvert år. Dette gir følgende budsjettberegninger:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 18 millioner NOK
Avtalepris mottatt 09.11.2023 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Vyxeos får positiv beslutning i Beslutningsforum 11. desember 2023, kan legemidlet tas i bruk fra 1. februar 2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.



Informasjon om refusjon av cytarabin og daunorubicin (Vyxeos) i andre land

Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.

Danmark: Innført i april 2019 (før overgang til bruk av kostnad-per-QALY-analyse som beslutningsgrunnlag).

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/d/daunorubicin-cytarabine-vyxeos-hojrisiko-akut-myeloid-leukaemi>

Skottland (SMC): Innført i mars 2019. Basert på en kostnad-per-QALY analyse.

«following a full submission assessed under the end of life and ultra-orphan medicine process:

liposomal formulation of daunorubicin/cytarabine (Vyxeos®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: The treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukaemia (AML) or AML with myelodysplasia-related changes. In a randomised phase III study, in adults (aged 60 to 75 years) with high risk AML, liposomal daunorubicin/cytarabine improved overall survival when compared with a standard of care regimen.

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of liposomal daunorubicin/cytarabine. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHSScotland or a list price that is equivalent or lower.»

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/liposomal-formulation-of-daunorubicin-cytarabine-vyxeos-full-smc2130/>

England (NICE/NHS): Innført i desember 2018. Basert på en kostnad-per-QALY analyse.

«Liposomal cytarabine–daunorubicin is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated therapy-related acute myeloid leukaemia or acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta552>

Oppsummering

Denne saken er en revurdering av en tidligere metodevurdering (ID2018_063).



Med tilbudt pris blir ICER [redacted] når Vyxeos sammenlignes med 3+7. Det er beregnet et APT for den aktuelle pasientpopulasjonen på mellom ca. 15 til ca. 18,5 QALY.

Legemiddelverket peker på at det ikke var predefinert felleskriterier for hvilke pasienter som gikk videre til stamcelletransplantasjon (HSCT) i Studie 301, og at dette kan ha ført til seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for Vyxeos. I studien er det også benyttet lavere dose kjemoterapi i komparatorarmen sammenlignet med norsk klinisk praksis. Dette fører til usikkerhet i effektstørrelsen i den kliniske studien samt overførbarheten til norsk klinisk praksis.



Legemiddelverket skriver også at valg av framskrivningskurve har betydning for resultatene, og har vist betydningen av dette i en scenarioanalyse.

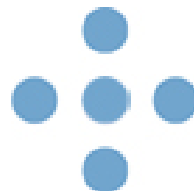
Budsjettkonsekvenser med tilbudt pris på Vyxeos er beregnet til [REDACTED]

Dersom Vyxeos får positiv beslutning i Beslutningsforum 11. desember 2023, kan legemidlet tas i bruk fra 1. februar 2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.09.2023	Endelig rapport mottatt 02.11.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.09.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.11.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	15.11.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	70 dager hvorav 43 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 57 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 141 – 2023 ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali - ny pris

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali - ny pris.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres ikke til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2017_097 *Ropeginterferon alfa-2b (Besremi)* til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali - ny pris.

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 01.12.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytomia vera uten symptomatisk splenomegali - ny pris

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ikke innføres til behandling av voksne med polycytomia vera uten symptomatisk splenomegali.

Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt pristilbud for et nytt legemiddel i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering i henhold til bestilling, og godkjent preparatomtale for ID2017_097 ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytomia vera (PV) uten symptomatisk splenomegali.

Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon innsendt av AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB (heretter omtalt som AOP) for å dokumentere alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) i behandlingen av PV sammenliknet med dagens behandling.

Dokumentasjonen fra AOP består av to helseøkonomiske analyser. I den ene analysen blir ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med peginterferon-alfa-2a (peg-IFN- α) (Pegasys) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter under 65 år (gruppe 1) i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min). I den andre analysen blir ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med ruxolitinib (Jakavi) til andrelinjebehandling hos eldre pasienter over 65 år (gruppe 2) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). I mangel av direkte

sammenliknende studier blir den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC) for begge analysene.

Tidligere beslutning i Beslutningsforum 22.05.2023 (Sak 065-2023)

1. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres ikke til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Polycytemia vera er en malign myeloproliferativ sykdom. Myeloproliferative sykdommer er en samlebetegnelse for flere beinmargssykdommer. PV tilhører gruppen myeloproliferative neoplasier (MPN), som også omfatter blant annet essensiell trombocytemi (ET) og primær myelofibrose (MF). Dette er klonale sykdommer som oppstår i pluripotente hematopoietiske stamceller, og gir en uregulert økning i antallet røde blodceller (erytrocytter), hvite blodceller (leukocytter) eller blodplater (trombocytter), alene eller i kombinasjon. Ved PV er overproduksjon av erytrocytter mest uttalt, men også leukocytter og trombocytter er forhøyet hos mange av pasientene. De myeloproliferative sykdommene har vist å ha økt forekomst av tromboemboliske følgetilstander (arteriell og venøs trombose; dvs. hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og venetrombose). Økt produksjon av blodceller i beinmargen fører til at beinmargen gradvis blir erstattet av bindevev (beinmargsfibrose) og mister evnen til å danne blodceller. Stamcellene kan etter hvert begynne å danne blodceller utenfor beinmargen, som i lever og milt, og mange får forstørret milt (splenomegali). På sikt kan de myeloproliferative sykdommene transformere til akutt myelogen leukemi (AML). PV kan på sikt også transformere til MF, og kalles da post-polycytemia vera MF (sekundær MF). PV kan ramme pasienter i alle aldersgrupper, men er vanligst hos voksne. Median alder når man får diagnosen er 60 år. Årsaken til at noen utvikler PV er ikke kjent.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke godtatt de innsendte indirekte sammenligningene, og følgelig heller ikke den innsendte kostnad-per-QALY-analysen. Det har derfor ikke vært grunnlag for å utføre tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen. PV er en malign beinmargssykdom, men prognosen er god selv om gjennomsnittlig overlevelse er noe redusert i forhold til normalbefolkningen. De fleste yngre pasientene lever i mer enn 15 år etter at diagnosen blir stilt, og mange som får sykdommen lever med den til de dør av andre årsaker. Alvorlighet og helsetap/prognosetap for denne PV vil være sterkt knyttet til håndteringen av symptomer og komplikasjoner av sykdommen gjennom pasientens livsløp.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket anslår, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at om lag 100-150 pasienter er aktuelle for behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi) hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Behandling av PV er beskrevet i «[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#)», utgitt av Helsedirektoratet. Før oppstart av behandling gjøres en klassifisering av risiko, som deler pasientene i to grupper; *høyrisikogruppe* (alder over 60 år og/eller tidligere trombose) og *lavrisikogruppe* (alder under 60 år uten tidligere trombose). Standardbehandling ved PV er venesectio («blodtapping»), med tillegg av acetylsalisylsyre (Albyl-E) daglig, med mindre det foreligger kontraindikasjoner, samt adekvat behandling av kardiovaskulære risikofaktorer. I tillegg til venesectio, bør medikamentell cytoreduksjon gis til høyrisikopasienter. Cytoreduksjon bør videre vurderes hos

lavrisikopasienter som tåler venesection dårlig, eller ved symptomatisk eller progressiv splenomegali samt systemiske symptomer.

Som cytoreduktiv (myelosuppressiv) behandling er hydroksyurea (HU) førstevalg til eldre pasienter (over 60-65 år), mens interferon- α (IFN- α) anbefales som førstelinjebehandling hos yngre pasienter (under 60-65 år). I norsk klinisk praksis er det peginterferon alfa-2a; (peg-IFN- α) (Pegasys) som i all hovedsak benyttes som interferonbehandling. Ruksolitinib (Jakavi) er aktuell som andrelinjebehandling hos eldre pasienter over 60-65 år (gruppe 2), dvs. til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av HU.

Plassering i behandlingstilbudet

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at ropeginterferon alfa-2b (Besremi) vil være aktuell som:

- førstelinjebehandling, særlig hos yngre pasienter (under 60-65 år) når det er indikasjon for behandling utover venesection og acetylsalisylsyre. Hos yngre pasienter vil derfor ropeginterferon alfa-2b (Besremi) kunne fortrenge behandling med peginterferon alfa-2a (Pegasys) dersom legemidlet blir innført i Norge.
- Hos eldre pasienter (over 60-65 år) er det noe mer usikkerhet knyttet til hvilken behandling som vil være førstevalg dersom ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres i Norge. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) vil i all hovedsak vil være aktuell som andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis hos eldre pasienter, og vil dermed fortrenge behandling med f.eks. Ruksolitinib (Jakavi) dersom legemidlet blir innført i Norge. Ruksolitinib (Jakavi) er ikke tidligere metodevurdert for denne indikasjonen (PV).

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Som monoterapi hos voksne for behandling av polycytæmia vera uten symptomatisk splenomegali.

Virkningsmekanisme

Rpeginterferon alfa-2b (Besremi) tilhører en gruppe av legemidler som kalles interferoner. Interferoner er en type signalstoffer (cytokiner) som kan påvirke immunforsvaret på en rekke måter som blant annet har betydning for veksten av kreftceller. Det er vist at alfainterferon har en hemmende effekt på proliferasjonen av hematopoietiske og fibroblast progenitorceller i beinmargen og motvirker virkningen av vekstfaktorer og andre cytokiner som har en rolle i utviklingen av myelofibrose. Disse effektene kan være involvert i de terapeutiske effektene av alfainterferon ved PV.

Dosering

Anbefalt startdose er 100 mikrogram (eller 50 mikrogram hos pasienter som mottar annen cytoreduktiv behandling). Dosen bør økes gradvis med 50 mikrogram annenhver uke (samtidig bør annen cytoreduktiv behandling reduseres gradvis etter behov) til stabilisering av hematologiske parametre er oppnådd (hematokrit <45 %, blodplater <400 x10⁹/l og leukocytter <10 x10⁹/l). Maksimal anbefalt enkeltdose er 500 mikrogram, injisert annenhver uke.

Vedlikeholdsfase:

Dosen som gir stabilisering av hematologiske parametre, bør opprettholdes med et administreringsintervall på to uker i minst halvannet år. Etter det kan dosen tilpasses og/eller administreringsintervallet forlenges opptil hver fjerde uke etter pasientens behov.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er leukopeni (19,1 %), trombocytopeni (18,5 %), artralgi (12,9 %), fatigue (12,4 %), forhøyet gammaglutamyltransferase (11,2 %), influensaliknende sykdom (10,7 %), myalgi (10,7 %), pyreksi (8,4 %), pruritus (8,4 %), forhøyet alaninaminotransferase (8,4 %), anemi (7,9 %), smerter i ekstremiteter (6,7 %), alopeci (6,7 %), nøytropeni (6,7 %), forhøyet aspartataminotransferase (6,2 %), hodepine (6,2 %), diaré (5,6 %), frysninger (5,1 %),

svimmelhet (5,1 %) og reaksjoner på injeksjonsstedet (5,1 %). Alvorlige bivirkninger er depresjon (1,1 %), atrieflimmer (1,1 %) og akutt stresslidelse (0,6 %). For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for ropeginterferon alfa-2b (Besremi).

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på to studier, PROUD-PV-studien, hvor ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ble sammenliknet med hydroksyurea (HU), og CONTINUATION-PV-studien, som er oppfølgingsstudien til PROUD-PV, hvor ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ble sammenliknet med beste tilgjengelige behandling (BAT).

Den primære analysen er basert på data tilgjengelig ved datakutt 29.05.2018. Ved dette tidspunktet forelå 12-måneders data fra PROUD-PV-studien (endelige resultater) samt interimsanalyse av data fra CONTINUATION-PV-studien, totalt 36 måneders behandlings-/oppfølgingstid i de to studiene.

Resultater fra PROUD-PV-studien:

- 21 % (26/122 pasienter) i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen versus 28 % (34/123 pasienter) i HU-armen oppnådde det primære komposittendepunktet bestående av komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse ved 12 måneder. Non-inferioritet ble ikke vist (95 % KI: -17,23 til 4,09; p=0,23)
- 43 % (53/123 pasienter) i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen versus 46 % (57/125 pasienter) i HU-armen (95 % KI: -15,55 til 9,52; p=0,63) oppnådde det sekundære effektendepunktet komplett hematologisk respons ved 12 måneder, men uavhengig av miltstørrelse.

Resultater fra CONTINUATION-PV-studien:

- Andel pasienter med respons i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen økte gradvis fram til 36 måneder, i motsetning til HU-armen hvor andel pasienter med respons var høyest ved 12 måneder og deretter ble redusert, for det sammensatte ko-primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med forbedret sykdomsbyrde.
- Forskjellen i respons var signifikant ved 36 måneder; 53 % (50/95 pasienter) i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen versus 38 % (28/74 pasienter) i HU-armen (p=0,044)
- Det var også en gradvis økning i andel pasienter med respons i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen over tid, men det var ingen signifikante forskjeller sammenliknet med HU-armen (som for øvrig hadde en gradvis reduksjon i andel pasienter med respons over tid), for det sammensatte ko-primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse.
- Andel pasienter med komplett hematologisk respons alene var signifikant høyere for pasienter i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen sammenliknet med pasienter i HU-armen; henholdsvis 71 % (67/95 pasienter) versus 51 % (38/74 pasienter) ved 36 måneder (p=0,012).

Oppdaterte data tilgjengelig ved datakutt 29.05.2020 (totalt 60 måneders (5-års) behandlings-/oppfølgingstid av pasientene):

- andel pasienter med komplett hematologisk respons alene ved 60 måneder var høyere for pasienter i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen sammenliknet med pasienter i komparator-armen, men forskjellen var ikke lenger statistisk signifikant; henholdsvis 55,8 % (53/95 pasienter) versus 44,0 % (33/75 pasienter) (rate ratio: 1,30 [95 % KI: 0,95-1,77]; p=0,0974).

PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene kan i seg selv ikke benyttes til å anslå relativ effekt av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med relevante komparatorer i henhold til norsk klinisk praksis, som for denne metodevurderingen er peginterferon alfa-2a (Pegasys) (gruppe 1) og ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2). PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene

informerer om relativ effekt av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med annen behandling (HU) som er i utstrakt bruk i norsk klinisk praksis, men som benyttes som førstelinjebehandling til eldre pasienter over 60-65 år.

Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) mot henholdsvis peginterferon alfa-2a (Pegasys) (gruppe 1) og ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2). For begge disse gruppene blir den relative effekten forsøkt belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Det er imidlertid flere svakheter og problemer knyttet til de benyttede ITCene, og det vises til kap. 2.1.3 og 2.1.4 i metodevurderingen der dette belyses nærmere. Legemiddelverket vurderer at på dette grunnlaget kan relativ effekt av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) mot de aktuelle komparatorene peginterferon alfa-2a (Pegasys) og ruksolitinib (Jakavi) ikke etableres.

Indirekte sammenligning mot pegIFN-alfa (Pegasys) (gruppe 1):

Legemiddelverket oppsummerer at den tilgjengelige publiserte informasjonen er utilstrekkelig til å konkludere om hvorvidt det er likhet mellom studiepopulasjonene som er inkludert i den indirekte sammenligningen. I tillegg er det forskjeller i definisjonen av det primære endepunktet, studiepopulasjonene er små (spesielt PV-populasjonen i MPD-RC-112-studien) og det åpne studiedesignet har iboende begrensninger. Resultatene per se av den indirekte sammenligningen viste imidlertid at andel pasienter som fikk komplett hematologisk respons er sammenliknbar mellom ropeginterferon alfa-2b (Besremi) og peginterferon alfa-2a (Pegasys). Andre utfall kunne ikke analyseres. Legemiddelverket mener at evidensgrunnlaget ikke er tilfredsstillende i den foreliggende dokumentasjonen. Totalt sett er det for mye usikkerhet i metodikken til å konkludere med at ropeginterferon alfa-2b (Besremi) og peginterferon alfa-2a (Pegasys) er tilstrekkelig like til at en kostnadsminimeringsanalyse vil være gyldig.

Indirekte sammenligning mot ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2):

Legemiddelverket oppsummerer at litteratursøkestrategien og studieutvalget mangler åpenhet. De valgte studiene er for heterogene til å bli inkludert i en indirekte sammenligning. En naiv sammenlikning vil gi klart partiske resultater ettersom det er betydelige forskjeller i mulige prognostiske faktorer og effektmodifiserende faktorer mellom studiene. Samlet sett konkluderer Legemiddelverket med at den innsendte indirekte sammenligningen ikke kan brukes til å støtte den helseøkonomiske analysen (kostnad-per-QALY).

Helseøkonomi

Legemiddelverket har presentert kostnadene forbundet med en eventuell innføring av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ved en forenklet sammenlikning av legemiddelkostnadene per pasient. Beregningene presentert under tar kun hensyn til de totale legemiddelkostnadene (maksimal AUP, ekskludert mva.) for behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi), peginterferon alfa-2a (Pegasys) og ruksolitinib (Jakavi) for det første behandlingsåret.

Kostnadsanalysen følger doseeskaleringen opp til maksimumsdosen beskrevet i behandlingsretningslinjene/preparatomtalen, og denne maksimumsdosen opprettholdes for den resterende behandlingsperioden på opptil ett år (52 uker). De totale legemiddelkostnadene er beregnet for hver uke for det første behandlingsåret (de første 52 ukene) og deretter summert. Øvrige kostnader er ikke inkludert i beregningene.

Totale legemiddelkostnader per pasient for behandling det første året (maksimal AUP ekskl. mva.)	
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	1 151 368,40 NOK
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	89 738,12 NOK
Jakavi (ruksolitinib)	632 395,28 NOK

Legemiddelverket mener at resultatene fra de innsendte indirekte sammenlikningene som er gjort er av en slik usikkerhetsgrad at de ikke kan benyttes som utgangspunkt for videre analyser, der ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknes med peginterferon alfa-2a (Pegasys) i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter under 60-65 år (gruppe 1), og med ruksolitinib (Jakavi) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) til andrelinjebehandling hos eldre pasienter over 60-65 år (gruppe 2). Den relative effekten av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med de aktuelle komparatorene kan på dette grunnlaget ikke etableres og anses følgelig for å ikke være tilstrekkelig dokumentert. Dette skyldes metodologiske utfordringer knyttet til den praktiske gjennomføringen av de indirekte sammenlikningene, som beskrevet ovenfor. Legemiddelverket har derfor ikke gått videre med de helseøkonomiske analysene innlevert av AOP, og ikke validert eller formelt godtatt innsendte helseøkonomiske analyser og modeller, heller ikke inputdata som er brukt i innsendt modell.

Legemiddelverket kan følgelig ikke kvantifisere inkrementell kostnadseffektivitet (IKER), når behandlingen sammenliknes med behandling med peginterferon alfa-2a (Pegasys) (gruppe 1) eller ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2), hos pasienter med PV uten symptomatisk splenomegali.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør AOP har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i metodevurderingen. De har estimert et pasientanslag på om lag 100-150 pasienter som er aktuelle for behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi) hvert år, men det er ikke angitt hvor mange pasienter som tilhører hver aldersgruppe. Det er derfor uklart i hvilken grad hhv. peginterferon alfa-2a (Pegasys) eller ruksolitinib (Jakavi) blir fortrent dersom ropeginterferon alfa-2b (Besremi) blir besluttet innført. Sykehusinnkjøp vurderer at innføring av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sannsynligvis vil medføre en merkostnad, men størrelsen avhenger av hva doseringen av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) vil være i klinisk praksis, samt om det er mest peginterferon alfa-2a (Pegasys) eller ruksolitinib (Jakavi) som blir fortrent.

Oppsummering

Med det nye pristilbudet på ropeginterferon alfa-2b (Besremi) er legemiddelkostnaden for ett års vedlikeholdsbehandling ved maksimal dosering og administrasjonshyppighet [REDACTED]

Dersom ropeginterferon alfa-2b (Besremi) blir besluttet innført til behandling av polycytemia vera på Beslutningsforums møte 11.12.2023, kan behandlingen tas i bruk fra 01.02.2024.

Informasjon om refusjon i andre land

- **Sverige:** ingen informasjon
- **Danmark:** Besluttet ikke innført 01.09.2022. *Medicinrådet anbefaler ikke ropeginterferon-alfa-2b til behandling af blodkræftsygdommen polycytæmia vera. Det er ikke dokumenteret, at ropeginterferon-alfa-2b er mere effektivt end de nuværende behandlinger, men behandlingen kan være forbundet med færre bivirkninger. Samlet set vurderer Medicinrådet dog, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den dokumenterede effekt.*
- **Skottland (SMC):** Besluttet ikke innført 10.07.2023. *Rpeginterferon alfa-2b (Besremi®) is not recommended for use within NHSScotland. In a phase III study, ropeginterferon alfa-2b failed to demonstrate non-inferiority to hydroxycarbamide in treatment-naïve patients who required cytoreductive therapy and in patients who had a partial response to hydroxycarbamide. The submitting company did not present a sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.*
- **England (NICE/NHS):** Metodevurdering pågår, sist oppdatert informasjon 24.07.2023

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. [Innspill fra firma](#) (18.09.2020)
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [metodevurderingen](#)

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 08.11.2023

ID2017_097: Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 20.03.2023, samt prisnotat datert 24.04.2023 og til påfølgende beslutning i Beslutningsforum 22.05.2023:

1. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres ikke til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Etter videre prisforhandlinger er det mottatt et nytt pristilbud for Besremi som presenteres her.

Besremi er et legemiddel godkjent som monoterapi hos voksne til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

Legemiddelverket har vurdert at Besremi er et aktuelt behandlingsalternativ for to ulike pasientgrupper med polycytemia vera, som i dag mottar ulik medikamentall behandling:

1. For (nye) pasienter under 60-65 år vil Besremi kunne være aktuell som førstelinjebehandling, og relevant komparator ut fra norsk klinisk praksis vil derfor være peg-IFN- α (Pegasys).
2. For pasienter over 60-65 år vil Besremi i all hovedsak være aktuell som andrelinjebehandling. Relevant komparator vil derfor kunne være ruxolitinib (Jakavi), men også andre behandlingsalternativer, som f.eks. peg-IFN- α (Pegasys)

Legemiddelverket anslår at om lag 100–150 nye pasienter diagnostiseres med polycytemia vera hvert år i Norge, men har ikke estimert hvor mange av disse som faller inn i hver av de ulike pasientgruppene nevnt over.



Pristilbud

AOP Oprhan har 03.11.2023 etter ny prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
495597	Besremi, 1 stk ferdigfylt penn 250 mikrogram	30 621 ,50 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 596 693 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering maksimal vedlikeholdsdose på 500 mcg (2 ferdigfylte penner) annenhver uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Besremi er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP. Vedlikeholdsdosen kan være lavere og doseringsintervall høyere for en andel av pasientene, og kostnadene vil da reduseres.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2017_097). Dette tilbudet lå til grunn for negativ beslutning 22.05.2023:

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	24.04.2023		

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke utført beregninger av kostnadseffektivitet i denne saken, kun gjort en sammenligning av legemiddelkostnadene ved de ulike behandlingsalternativene. I tabellen under har Sykehusinnkjøp oppdatert kostnadssammenligningen med nytt pristilbud på Besremi. Kostnadene tar utgangspunkt i maksimal vedlikeholdsdosering for alle legemidler i analysen. Ingen av komparatorerne i analysen er metodevurdert for indikasjonen polycytemia vera, og det er ukjent om disse legemidlene er kostnadseffektive ved aktuell indikasjon.

Legemiddel	Dosering	Årskostnad, maksimal AUP, inkl. mva.	Årskostnad, RHF-AUP, inkl. mva.
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	500 mcg (2 ferdigfylte penner) annenhver uke	1 596 693 NOK	
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	180 mcg (1 ferdigfylt sprøyte) 1 gang per uke	113 377 NOK	
Jakavi (ruxolitinib)	25 mg tabletter, to ganger daglig	836 135 NOK	

I henhold til preparatomtalene skal dosene med alle legemidler i tabellen over titreres individuelt til hver pasient. For Besremi kan doseringen variere fra 100–500 mcg annenhver uke, Jakavi kan doseres med 10–25 mg to ganger daglig og Pegasys kan doseres mellom 45–180 mcg hver uke.

For Besremi vil dosering med 100–250 mcg annenhver uke resultere i en halvering av årskostnadene i tabellen over. Ved doser ≤ 100 mcg annenhver uke blir årskostnadene ytterligere redusert, ettersom hver ferdigfylt penn kan benyttes inntil to ganger med doser opptil 100 mcg per administrasjon [REDACTED]



Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i metodevurderingen. De har estimert et pasientanslag på om lag 100-150 pasienter som er aktuelle for behandling med Besremi hvert år, men det er ikke angitt hvor mange pasienter som tilhører hver aldersgruppe. Det er derfor uklart i hvilken grad hhv. peg-IFN- α eller ruxsolutib blir fortrent dersom ropeg-IFN- α blir besluttet innført. Sykehusinnkjøp vurderer at innføring av Besremi sannsynligvis vil medføre en merkostnad, men størrelsen avhenger av hva doseringen av Besremi vil være i klinisk praksis, samt i hvilken grad bruken av Pegasys eller Jakavi blir fortrent.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Besremi blir besluttet innført ved aktuell indikasjon av Beslutningsforum på møtet 11.12.2023, kan legemidlet tas i bruk fra 01.02.2024.

Informasjon om refusjon av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Besluttet ikke innført 01.09.2022¹

«Medisinrådet anbefaler ikke ropeginterferon-alfa-2b til behandling af blodkræftsygdommen polycytæmia vera. Det er ikke dokumenteret, at ropeginterferon-alfa-2b er mere effektivt end de nuværende behandlinger, men behandlingen kan være forbundet med færre bivirkninger. Samlet set vurderer Medicinrådet dog, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den dokumenterede effekt.»

Skottland (SMC): Besluttet ikke innført 10.07.2023²

«Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) is not recommended for use within NHSScotland. In a phase III study, ropeginterferon alfa-2b failed to demonstrate non-inferiority to hydroxycarbamide in treatment-naïve patients who required cytoreductive therapy and in patients who had a partial response to hydroxycarbamide. The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.»

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår, sist oppdatert 24.07.2023³.

Oppsummering

Med det nye pristilbudet på Besremi er legemiddelkostnaden for ett års vedlikeholdsbehandling ved maksimal dosering og administrasjonshyppighet [REDACTED]

Dersom Besremi blir besluttet innført til behandling av polycytæmia vera på Beslutningsforums møte 11.12.2023, kan behandlingen tas i bruk fra 01.02.2024.

¹ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/r/ropeginterferon-alfa-2b-besremi-polycytaemi-vera>

² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ropeginterferon-alfa-2b-besremi-resubmission-smc2563/>

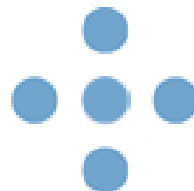
³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10497>



Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	N/A	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	03.11.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.11.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	5 dager.	



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 142 – 2023 ID2023_074 Sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling til voksne ved diabetes type 1

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_074 Sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling til voksne ved diabetes type 1.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling innføres til voksne pasienter med diabetes type 1.
2. Valg av produkt skal følge gjeldende rammeavtale i anbudet og rangering for kontinuerlig vevsglukosemålere og forbruksmateriell.

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_074 Sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling til voksne ved diabetes type 1.

Notat

Til: Administrerende direktør Terje Rootwelt

Fra: Fagdirektør Ulrich Johannes Spreng

Dato: 01.12.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Folkehelseinstituttet.

ID2023_074 Sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling til voksne ved diabetes type 1

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling innføres til voksne pasienter med diabetes type 1.

Valg av produkt skal følge gjeldende rammeavtale i anbudet og rangering for kontinuerlig vevsglukosemålere og forbruksmateriell.

Resultatene fra den forenklede metodevurderingen viser at sensorbasert glukosemåling (rtCGM/FGM) medfører at pasienter lettere kan overvåke blodsukkernivået og dosere insulin mer nøyaktig enn ved tradisjonelle fingerstikk-målinger (SMBG).

Sensorbaserte glukosemålere kan redusere risikoen for ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser og føre til at pasienter befinner seg i riktig blodsukkerintervall i større deler av døgnet.

92% av pasientene foretrakk sensorbasert glukosemåling fremfor SMBG.

Innføring av sensorbasert glukosemåling til voksne pasienter med diabetes type 1 i Norge sannsynligvis vil være et kostnadseffektivt alternativ til tradisjonell blodglukosemåling. Resultatene var følsomme overfor endringer i kostnaden til sensorbaserte glukosemålere.

En enkel budsjettkonsekvensanalyse tilpasset norske forhold indikerer at spesialisthelsetjenestens kostnader ved innføring vil utgjøre 43,5 millioner norske kroner det første året og at aggregerte kostnader over fem år anslagsvis vil utgjøre 345 millioner norske kroner.

Disse tallene er imidlertid svært usikre, og er beregnet ved å klassifisere de 7000 pasientene som ikke er rapportert inn til diabetesregisteret, som at de ikke bruker sensorbasert måler. Blant de registrerte i diabetesregisteret bruker 87 % CGM. Dersom man benytter samme anslag på totalpopulasjonen, vil det kun være 3 600 pasienter som ikke bruker CGM.

Dersom man inntar et samlet helsetjenesteperspektiv som tar hensyn til utgifter både til spesialisthelsetjenesten og til Folketrygden blir den samlede budsjettkonsekvensen lavere enn når man ser på spesialisthelsetjenesten alene.

Den samlede budsjettkonsekvensen for helsetjenesten gjennom fem år beregnes til mellom 68 og 216 millioner norske kroner avhengig av om man benytter et lavt anslag for SMBG (3 målinger per døgn) eller et høyt anslag for SMBG (6 målinger per døgn).

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet har gjennomført en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling for *ID2023 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling – Indikasjon I. Behandling av diabetes type 1*.

Folkehelseinstituttet har oppsummert resultatene fra en rapport om sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling ved diabetes type 1, og er i henhold til oppdraget basert på en vurdering av en [dansk metodevurdering](#) om samme tema som ble publisert av det danske Behandlingsrådet i mars 2023.

Sensorbasert glukosemåling, herunder sanntids kontinuerlige glukosemålere (rtCCM) og flash glukosemonitorering (FGM), medfører at pasienter lettere kan overvåke blodsukkernivået og dosere insulin mer nøyaktig enn ved tradisjonelle fingerstikk-målinger (SMBG).

Tidligere beslutninger i Beslutningsforum

I 2018 besluttet Beslutningsforum at CGM kunne tilbys alle barn under 18 år med type 1 diabetes. ID2016_044.

1. Beslutningsforum for nye metoder viser til beslutning i sak 94-2017, i møte 23. oktober 2017. I tråd med dette er det gjennomført en anbudsprosess knyttet til barn med type 1 diabetes.
2. Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år som er spesialisthelsetjenestens ansvar) med diabetes type 1 og andre typer diabetes. Dette må gjøres i tråd med de forhandlingene som er gjennomført med Abbott Norge.

Nye metoder startet i etterkant av denne beslutningen en prosess for å avgjøre om også voksne pasienter skulle tilbys sensorbasert glukosemåling. Prosessen ble senere satt på vent, blant annet grunnet uklarheter rundt finansieringsansvar. I mellomtiden har Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinje pekt på at pasienter med diabetes type 1 bør vurderes med tanke på sensorbasert glukosemåling.

Det foreligger et [gruppeunntak for i hvilke tilfeller voksne pasienter med diabetes type 1 kan tildeles CGM-utstyr](#).

I påvente av gjennomføring av metodevurderingen har de regionale fagdirektørene gitt et gruppeunntak i Nye metoder for tildeling av kontinuerlig glukosemåler (CGM-utstyr). Interregionalt fagdirektørmøte 19.06.2023.

Kontinuerlig glukosemåler (CGM) kan tildeles voksne pasienter med diabetes type 1 i følgende tilfeller:

- Det er gjort en medisinsk vurdering av at pasienten vil ha nytte av CGM i form av vesentlig redusert risiko for anfall med lavt blodsukker eller vesentlig bedring i blodsukkerkontrollen.

- Tildeling av nytt, oppgradert, utstyr til enkeltpasienter innen 3 år etter utdeling skal bare tildeles ved teknisk svikt i eksisterende utstyr eller særskilt medisinsk indikasjon vurdert etter rutiner i de enkelte helseforetak.
- Pasienter som har operert bort bukspyttkjertelen kan vurderes på lik linje med pasienter med diabetes type 1.
- Pasientgrupper som ikke er nevnt over, men der man mener at det vil være av stor viktighet for den medisinske behandlingen av pasienten at man benytter CGM-utstyr.

Billigste tilgjengelige utstyr skal velges med mindre det foreligger god grunn til å tro at dyrere utstyr vil gi signifikant bedre blodsukkerkontroll.

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

Fra [forenklet metodevurdering](#)

Diabetes rammer 4 % av den norske befolkningen. Pasienter med diabetes har redusert forventet levetid. Tidlig hjerte-karsykdom er den vanligste årsak til økt sykkelighet og dødelighet, men diabetes-spesifikke mikrovaskulære komplikasjoner (øyebunns-skade, nyreskade og nerveskade) bidrar også.

Antall pasienter: Det er omtrent 28 000 voksne pasienter (over 18 år) med diabetes type 1 i Norge. Diabetesregisteret for voksne rapporterte at det var registrert 21 059 voksne pasienter med diabetes type 1 ved norske diabetespoliklinikker i 2022. Av disse hadde 87% utstyr for sensorbasert glukosemåling, det vil si cirka 18 300 pasienter.

Det antas at det kun er et fåtall av voksne pasienter med type 1 diabetes som bruker rtCGM eller FGM som ikke følges opp på en diabetespoliklinikk. Når man sammenligner ulike diabetespoliklinikker så varierer andelen voksne pasienter med diabetes type 1 som bruker rtCGM/FGM fra rundt 80% til opp mot 100%. Dette tilsier at i 2022 var det rundt 10 000 voksne pasienter med diabetes type 1 som ikke hadde rtCGM/FGM. Blant de 10 000 pasientene som i dag ikke benytter rtCGM/FGM kan man forvente at noen foretrekker SMBG eller ikke har behov for rtCGM/FGM, mens den resterende andelen kan være kandidater for bruk av denne typen utstyr.

Behandling i norsk klinisk praksis

[Nasjonale faglige retningslinjer for diabetesbehandling](#) tilsier blodsukkeret bør måles 3-6 ganger daglig for å få en tilfredsstillende blodsukkerkontroll. Årlige kostnader for SMBG i Danmark er estimert til DKK 5 411,- basert på ca. fire målinger av glukose/dag. Dette kan være noe høyere enn tilsvarende kostnader i Norge, fordi enhetskostnadene for strips og lansetter er høyere i Danmark enn Norge. Det innebærer at det kan være noe større kostnadsforskjeller mellom de to alternativene i Norge enn i Danmark, men disse anslagene er beheftet med usikkerhet.

Beskrivelse av metoden

Sensorbasert glukosemåling som sanntids kontinuerlig vevsglukosemonitorering (rtCGM) og flash glukosemonitorering (FGM), er systemer som består av en sensor som sitter rett under huden, en sender og en mottaker eller app i mobiltelefonen. Med slikt utstyr kan man følge blodsukkernivået tettere og dosere insulin mer nøyaktig enn ved tradisjonelle fingerstikksmålinger av kapillært blod (SMBG). Apparatene gir mulighet for å skru på varsler eller alarmer som aktiveres når blodsukkeret blir svært høyt (hyperglykemisk hendelse) eller svært lavt (hypoglykemisk hendelse).

Utvalget av sensorbaserte glukosemålinger som er tilgjengelig via offentlige anskaffelser i Norge endres fra år til år og skiller seg noe fra hvilke modeller som er mest brukt i Danmark. Felles for begge land er at lista over tilgjengelige modeller viser utstyr med ulik funksjonalitet og i ulike priskategorier. Hva slags sensor som tilbys den enkelte pasient vil i praksis være knyttet til kliniske vurderinger av pasientens behov.

Finansiering av glukosemåleutstyr

I Norge er SMBG finansiert over blåreseptforskriften, mens sensorbaserte glukosemålere og insulinpumper finansieres over helseforetakenes budsjetter. Økt bruk av sensorsbaserte glukosemålere gir derfor økte kostnader for helseforetakene.

Effektdokumentasjon

Metodevurderingen fra Behandlingsrådet identifiserte 24 artikler som ble inkludert i analysen av effekt og sikkerhet. Oppfølgingstiden varierte mellom 100 dager og ett år. Det ble utført subgruppeanalyser med tanke på hvilken administrasjonsform som var brukt for administrasjon av insulin som var benyttet i studiene: kontinuerlig subkutan insulininjeksjon (CSII), multiple daglige injeksjoner (MDI) eller blandet administrasjon.

Resultatene fra kunnskapsoppsummeringen om effekt og sikkerhet er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1 GRADE 'summary of findings' tabell for de undersøkte utfallene. De fire første utfallene i tabellen ble vurdert å være kritisk viktig, mens de to siste utfallene ble vurdert å være viktig

Utfall (Ant. Studier)	Antall pasienter		Relativ effekt (95% KI)	Absolutt effekt (95% KI)	Tillit til resultatet ¹
	Sensor	SMBG			
HbA1c (10)	735	665	-	MD 4,25 mmol/mol lavere (5,53 lavere til 2,97 lavere)	+ - - - Svært lav
Time in range (7)	591	569	-	MD 7,05 prosentpoeng høyere (5,08 høyere til 9,01 høyere)	+ + + - Moderat
Frykt for hypoglykemi (1)	45	42	-	MD 0 (10,3 lavere til 10,3 høyere)	+ - - - Svært lav
Alvorlige hypoglykemiske hendelser (8)	32/608	45/548	RR 0,83 (0,59 til 1,17)	14 færre per 1000 (34 færre til 14 flere)	+ + - - Lav
Ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser (3)	157	153	-	MD 0,5 lavere (0,8 lavere til 0,2 lavere)	+ + + - Moderat
Glykemisk variabilitet (6)	398	323	-	MD 4,23 lavere (6,33 lavere til 2,14 lavere)	+ - - - Svært lav
¹ Tilliten til resultatet handler om hvor trygge vi kan være på at resultatet gjenspeiler den sanne effekten. MD: Mean difference (gjennomsnittlig forskjell)					

- Bedringen i utfallet «Time in range» ble vurdert som analysens viktigste funn. Den påviste effektforskjellen i dette utfallet ble betraktet som klinisk viktig siden bedring i «Time in range» kan redusere den tiden hvor pasienten har for høyt eller lavt blodsukker. Gitt økningen i «time in range» ser det danske fagutvalget det som sannsynlig at sensorbasert glukosemåling også kan bidra til å redusere HbA1c, selv om tilliten til dokumentasjonen for dette utfallet graderes til svært lav.
- Nedgangen i ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser ble også vurdert som svært positivt sett i lys av at HbA1c også går ned. Ofte påvirkes disse to utfallene i motsatt retning, det vil si en reduksjon i HbA1c ofte gir økt risiko for hypoglykemiske hendelser.

Sikkerhet

Den danske metodevurderingen har ikke forsøkt å beskrive sikkerhetsprofil eller meldte hendelser for ulike utstyrsmodeller, men skriver at feil, svikt og mangler kan forekomme, herunder teknologisk svikt knyttet til programvare eller hardware samt fysiologiske bivirkninger som følge av kroppskontakt med elementer av glukosemåleren. Slike hendelser kan i sjeldne tilfeller føre til at glukosemåleren må byttes ut.

Helseøkonomiske analyser

Behandlingsrådets analyser legger til grunn et begrenset samfunnsmessig perspektiv med visse modifikasjoner. Analysene omfattet eksempelvis ikke pasientenes utgifter og tidsbruk i forbindelse med behandlingsrelaterte reiser eller tidsbruk knyttet til selve glukosemålingen. Tidsbruk forbundet med akutte komplikasjoner og senkomplikasjoner er også utelatt fra analysene fordi det ble vurdert at disse kunne være arbitrære og drivende for analysens resultater uten å være direkte relatert til bruk av SMBG eller sensor.

FHI antar at det ikke vil være vesentlig forskjeller i det modifiserte begrensede samfunnsperspektivet som er lagt til grunn i disse analysene og et modifisert utvidet helsetjenesteperspektiv som det vil være naturlig å anlegge i analyser i en norsk kontekst.

Behandlingsrådet benyttet en vektet kostnad knyttet til følgende sensorbaserte glukosemålere inn i sine helseøkonomiske analyser, basert på et noe ulikt utvalg sammenlignet med de delkontraktene som Sykehusinnkjøp i Norge har for frittstående CGM utstyr fra 2024.

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen viste at sensorbaserte glukosemålere har lavere kostnader og større nytte enn SMBG. Resultatene var følsomme overfor endringer i kostnaden til sensorbaserte glukosemålere. I en terskelanalyse viste Behandlingsrådet at en innføring av sensorbaserte glukosemålere til alle pasienter med diabetes type 1 kan antas å være kostnadsnøytralt ved en pris på DKK 12 305 per sensor.

Til tross for ulikheter i utvalg mener FHI at det er rimelig å anta at tilbudet av sensorbaserte glukosemålere i Danmark tilsvarer tilbudet i Norge. Årlig vektet kostnad for sensorbaserte glukosemålere i Danmark er estimert til DKK 10.710 med noe variasjon avhengig av type utstyr. Informasjon fra Sykehusinnkjøp HF tyder på at de vektete kostnadene for sensorbaserte glukosemålere i Norge vil ligge i tilsvarende størrelsesorden.

FHI sin oppsummering av resultatene

Sensorbasert glukosemåling (rtCGM/FGM) medfører at pasienter lettere kan overvåke blodsukternivået og dosere insulin mer nøyaktig enn ved tradisjonelle fingerstikk-målinger.

- Folkehelseinstituttet vurderer at resultatene i Behandlingsrådets rapport i stor grad kan overføres til norske forhold, og at innføring av sensorbasert glukosemåling til voksne pasienter med diabetes type 1 i Norge sannsynligvis vil være et kostnadseffektivt alternativ til tradisjonell blodglukosemåling.
- Behandlingsrådet konkluderte med at sensorbasert glukosemålere kan redusere risikoen for ikke-akutte hypoglykemiske hendelser og føre til at pasienter befinner seg i riktig blodsukkerintervall i større deler av døgnet.
- I en spørreundersøkelse svarte 92% av pasientene at de foretrakk sensorbasert glukosemåling fremfor SMBG, men 8% svarte at de foretrakk SMBG.
- En helseøkonomisk analyse med livsløpstilnærming i et begrenset samfunnsperspektiv viste at sensorbaserte glukosemålere har lavere kostnader og større nytte enn SMBG. Resultatene var følsomme overfor endringer i kostnaden til sensorbaserte glukosemålere.

- I en terskelanalyse viste Behandlingsrådet at en innføring av sensorbaserte glukosemålere til alle pasienter med diabetes type 1 kan antas å være kostnadsnøytralt ved en pris på DKK 12 305 per sensor.
- En enkel budsjettkonsekvensanalyse tilpasset norske forhold indikerer at spesialisthelsetjenestens kostnader ved innføring vil utgjøre 43,5 millioner norske kroner det første året og at aggregerte kostnader over fem år anslagsvis vil utgjøre 345 millioner norske kroner.
- Dersom man inntar et samlet helsetjenesteperspektiv som tar hensyn til utgifter både til spesialisthelsetjenesten og til Folketrygden blir det samlede budsjettkonsekvensen lavere enn når man ser på spesialisthelsetjenesten alene.
- Den samlede budsjettkonsekvensen for helsetjenesten gjennom fem år beregnes til mellom 68 og 216 millioner norske kroner avhengig av om man benytter et lavt anslag for SMBG (3 målinger per døgn) eller et høyt anslag for SMBG (6 målinger per døgn).

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [forenklet metodevurdering](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 24.11.2023

Sak til beslutning: ID2023_074 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_074 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt den forenklede metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene har i møte den 20.11.2023 klarert at metodevurderingen sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Med vennlig hilsen

Helene Örtahgen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

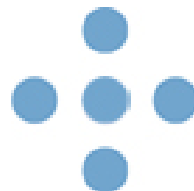
Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger

ID2023_074 Sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling til voksne ved diabetes type

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.06.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	19.06.2023
Metodevurdering påbegynt	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Folkehelseinstituttet	NA
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	07.11.2023
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet	NA
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	24.11.2023
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder	11.12.2023



Møtedato: 11.12.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 143 – 2023 Oppfølging av rapporten «Raskere saksbehandling for legemidler i Nye metoder» - delprosess: Forenklet vurdering av PD-(L)1 hemmere.

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 fra Interregionalt fagdirektørmøte den 25.09.2023 angående *Oppfølging av rapporten «Raskere saksbehandling for legemidler i Nye metoder» - delprosess: Forenklet vurdering av PD-(L)1 hemmere.*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

1. Det etableres en ordning i Nye metoder der nye PD-(L)1 legemidler/ nye indikasjoner kan innføres til en forhåndsbestemt avtalepris.
2. Dersom årskostnader (legemiddelutgifter) for behandling med et nytt PD-(L)1 legemiddel/til ny indikasjon for PD-(L)1 legemiddelet er lavere enn pristaket som er grunnlaget for denne beslutningen (alternativ 2B i saksdokumentet), innføres legemiddelet til indikasjonen uten forutgående metodevurdering.
3. Basert på dosering i henhold til godkjent preparatomtale og fullt års bruk av legemiddelet, utarbeider Sykehusinnkjøp et prisnotat som dokumenterer at årskostnader er lavere enn pristaket. Årskostnaden som beregnes er uavhengig av faktisk behandlingsslengde i studie eller klinisk praksis, og pristaket er satt med dette som bakgrunn.
4. Ordningen vil gjelde i fire år før den tas opp til ny vurdering. Beslutningspriser for indikasjoner (legemidler) som blir innført i løpet av ordningens varighet vil gjelde også for fremtidige indikasjoner.
5. Metodevurderinger som allerede er bestilt, men der det foreløpig ikke foreligger noen beslutning, kan inkluderes i ordningen.
6. Det er frivillig for leverandører å melde sitt legemiddel inn i ordningen. Sykehusinnkjøp formidler den relevante prisen (GIP) som samsvarer med pristaket til hver enkelt leverandør sammen med et informasjonsskriv «Rammer for ordningen».

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg:

1. Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte 25. september 2023.
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF. *Rammer for ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler. Informasjon til leverandører som vurderer å delta i ordningen.*

Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte

Til:	Interregionalt fagdirektørmøte
Fra:	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
Dato:	13.09.2023
Saksbehandler:	

Type sak (sett kryss)					
Utkvittering/avklaringssak:	x	Utsendt til informasjon:		Styringsgruppemøte:	
Temasak:		Unntatt offentlighet: (hvis ja, angi §14)			

Prosess (saksnr og dato)	
Tidligere behandlet i interregionalt fagdirektørmøte:	

Sak 000-2023

Oppfølging av rapporten «Raskere saksbehandling for legemidler i Nye metoder» - delprosess: Forenklet vurdering av PD-(L)1 hemmere

Hva saken omhandler i korte trekk

Hensikten med dette notatet er å konkretisere hvordan en forenklet vurdering av legemidler innen PD-(L)1 området kan gjennomføres i praksis. Arbeidsgruppen har vurdert konsekvensene av en ordning for PD-(L)1 legemidler og presenterer et forslag til hvordan en ordning kan operasjonaliseres, inklusive tre prinsipielt ulike alternativer for pristak. De ulike pristakene vil ha ulik effekt med hensyn til, effektiviseringspotensiale (raskere saksbehandling og bedre saksbehandlingsskapasitet ellers i systemet) og med hensyn til når eventuelle helsegevinster kan oppnås av pasientene og kostnader treffe helseforetakene.

Ordningen foreslås å omfatte både nye PD-(L)1 legemidler som får markedsføringstillatelse i løpet av ordningens varighet, og indikasjonsutvidelser for PD-(L)1 legemidler som er markedsført ved ikrafttredelse.

Fagdirektørene bes vurdere om de anbefaler at foreslått ordning skal innføres og med hvilket pristak for årskostnader. Dersom fagdirektørene er positive til en innføring bes de også vurdere hvordan Nye metoder skal håndtere allerede bestilte metodevurderinger på legemiddelindikasjoner der det ikke er fattet beslutning på det tidspunkt leverandøren registrerer legemidlet i ordningen.

Oppsummering av arbeidsgruppens anbefaling:

- Det opprettes en ordning innenfor Nye metoder som omfatter innføring av PD-(L)1 hemmere som benyttes i monoterapi eller i kombinasjon med biotilsvarende eller generiske legemidler eller rimelig kjemoterapi.
- Beslutningsforum beslutter hvilket pristak i form av en legemiddelkostnad (uten administrasjonskostnader), beregnet som legemiddelkostnaden for ett helt år per pasient som skal gjelde i ordningen. Pristaket blir ikke formidlet offentlig. Av de tre presenterte alternativene anbefaler arbeidsgruppen alternativ 2B (se kapittel 5).
- Sykehusinnkjøp formidler hvilken beslutningspris (BF-GIP) som tilfredsstiller pristaket for den enkelte leverandør via sikker kanal. Avhengig av dosering vil hver enkelt

leverandør få informasjon om hvilken BF-GIP som kreves for at det aktuelle legemiddelet skal være lavere enn pristaket.

- Leverandør melder tilbake til Sykehusinnkjøp om de ønsker å inkludere sin PD-(L)1 hemmer i ordningen. Det er ingen spesiell tidsfrist for dette og det er mulig å registrere seg i ordningen så lenge ordningen varer.
- Ordningen skal gjelde i fire år før den evalueres og tas opp til ny vurdering. Beslutningsprisen (BF-GIP) legges til grunn for beslutninger for alle nye indikasjoner i perioden.
- Når legemiddelet får en ny indikasjon skal leverandør bruke skjema for anmodning om metodevurdering, og skal der i tillegg til øvrig utfylling angi hvorvidt deres PD-(L)1 hemmer er registrert i ordningen eller ikke. For legemidler som er registrert i ordningen gir Bestillerforum oppdrag om en forenklet PD-(L)1 vurdering bestående av «kun prisnotat» fra Sykehusinnkjøp. Sykehusinnkjøp beregner årskostnader ved godkjent dosering for den aktuelle indikasjonen. Dersom årskostnaden ligger under besluttet pristak, innfører Beslutningsforum indikasjonen til aktuell BF-GIP (gitt at markedsføringstillatelse foreligger).
- Allerede bestilte indikasjoner, hvor det ikke er fattet beslutning ennå, kan inngå i ordningen når en leverandør registrerer legemidlet i denne (se kap. 6).
- Dersom dosering ved aktuell indikasjon medfører at årskostnadene er *høyere* enn besluttet pristak: Sykehusinnkjøp melder saken på ny til Bestillerforum. Bestillerforum vurderer om det er nødvendig å gi oppdrag om et annet beslutningsgrunnlag (kostnad nytte-analyse eller forenkling). Beslutning i Beslutningsforum tas når ev. metodevurdering og prisnotat foreligger på vanlig måte.

Bakgrunn for saken

Grunnlag for forenklingsarbeidet knyttet til PD-(L)1 hemmere og den ordning som arbeidsgruppen nå foreslår er beskrevet i rapporten «Raskere saksbehandling – for legemidler i Nye metoder¹» datert 21.09.2022 på side 8 (og 37-41):

«Anbefaling (s.8)

Det foreslås å:

- *Innføre et forenklet godkjenningsløp for legemiddelgruppen PD-(L)1 hemmere som innebærer at nye legemidler og indikasjoner innen denne legemiddelgruppen ikke trenger å gjennomgå en metodevurdering i Nye metoder, men kan innføres så snart markedsføringstillatelse foreligger.*
- *Dette forutsetter at det sannsynliggjøres at prioriteringskriteriene er oppfylt ved at legemidlene har en kostnad som er under et forhåndsdefinert pristak som Beslutningsforum setter for:*
 - *Monoterapi*
 - *kombinasjonsterapi med generiske- og biotilsvarende legemidler*
 - *kombinasjonsterapi med patenterte legemidler*
- *Sykehusinnkjøp HF vil på vegne av Beslutningsforum kommunisere til den enkelte leverandør hva dette pristaket er.*

¹ <https://nyemetoder.no/Documents/Evaluering%20Nye%20metoder/Vedlegg%20%20-%20Raskere%20saksbehandling%20%20for%20legemidler%20i%20Nye%20metoder.pdf>

- *For enkelte indikasjoner hvor det forventes betydelige budsjettkonsekvenser vurderer Bestillerforum om det er nødvendig med en kostnad-nytte-vurdering.»*

Det vises til beslutning i Interregionalt fagdirektørmøte 26.09.2022, sak 142-2022, der det ble konkludert med følgende, pkt 2:

- Konklusjon:
- *Fagdirektørene støtter den prinsipielle tilnærmingen som er skissert i rapporten når det gjelder forenklet behandling av grupper av metoder, f.eks. PD1-hemmere.*
- Saken ble godkjent i AD-møtet 27.09.2022:
- *AD-ene i RHF-ene tar fagdirektørenes konklusjon til etterretning og ber om at rapporten legges til grunn for videre arbeid.*

Saksfremstilling

Arbeidsgruppen som har utarbeidet dette notatet har bestått av:

Helle Endresen, Sykehusinnkjøp HF – leder

Erik Sagdahl, Sykehusinnkjøp HF

Christina Kvalheim, Sykehusinnkjøp HF

Camilla Hjelm, Statens legemiddelverk

Hilde Røshol, Statens legemiddelverk

Michael Vester, Sekretariatet for Nye metoder

Helene Örtthagen, Sekretariatet for Nye metoder

Involvering av leverandører:

De aktuelle leverandørene av PD-(L)1 hemmere ble 09.01.2023 bedt om å gi en oversikt over forventede fremtidige indikasjoner 1-2 år frem i tid, samt overslag over forventet pasientantall og behandlingsslengde. Det ble mottatt tilbakemelding fra samtlige 8 leverandører.

Avklaringer i form av dialogmøter med de aktuelle leverandørene ble avholdt i mai 2023, og det er mottatt gode innspill som i stor grad er hensyntatt i dette notatet.

Om pristak

Når det i det følgende henvises til «pristak» i form av en årskostnad, menes følgende:

Årskostnad beregnes med utgangspunkt i godkjent dosering i godkjent preparatomtale (SPC), uten tillegg av administrasjonskostnader, for et fullt års behandling uavhengig av faktisk behandlingsslengde. Beregningene er utført med bakgrunn i PD-(L)1 legemidlenes avtalepriser inngitt i anbud 2307 onkologi. For legemidler med avvikende dosering i oppstartsfasen, benyttes gjennomsnittet av de to første årene som beregningsgrunnlag.

Pristaket, som fastsettes av Beslutningsforum, vil tjene som en grense for innføring av PD-(L)1 hemmere via effektiviseringsordningen.

Leverandører kan velge om de ønsker å delta i ordningen for PD-(L)1 hemmere eller ikke. Dersom leverandøren melder/ registrerer en PD-(L)1 hemmer inn i ordningen, og legemiddelet har årskostnad under besluttet pristak, kan den nye indikasjonen vurderes for innføring uten metodevurdering, på bakgrunn av oppdrag om «kun prisnotat». Om legemidlet fra tidligere har en beslutningspris (BF-GIP) som er lavere enn det som følger av fastsatt

pristak i ordningen, gjelder tidligere beslutningspris på vanlig måte også for fremtidige indikasjoner.

Når et legemiddel er innført gjennom denne ordningen, vil BF-GIP som følger av pristaket være beslutningspris for legemidlet, og den maksimale prisen som Beslutningsforum godkjenner (gitt at legemidlet ikke allerede har en lavere BF-GIP). Dette gir føringer for hva som er den maksimale prisen som kan tilbys i en anskaffelse. Det kan kun være *en* pris for hvert legemiddel til enhver tid.

Ordningen er en forenklet prosess for *innføring* av nye legemidler/ indikasjoner som vil gjelde i 4 år i første omgang. Beslutningspriser for indikasjoner som blir innført i perioden har ikke begrenset gyldighet.

I det følgende presenteres

1. Ordningens omfang - en vurdering av hva som er hensiktsmessig omfang av ordningen
2. Markedsaktører og kommende indikasjoner- en oversikt
3. Legemiddelkostnader for kommende indikasjoner
4. Store forventede budsjettkonsekvenser
5. Tre prinsipielt ulike alternativer for fastsettelse av pristak; Alternativ 1, 2A/2B/2C og 3, samt vurdering av virkningen av disse
6. Forhold til andre prosesser i Nye metoder (bestilte metodevurderinger der det ennå ikke er fattet beslutning, prosess for tidlig faglig vurdering)
7. Forslag til saksbehandlingsprosess i Nye metoder

1. Ordningens omfang

Det henvises til rapporten «Raskere saksbehandling– for legemidler i Nye metoder» hvor det skisseres at det kan være aktuelt med tre ulike kostnadsnivåer for PD-(L)1 hemmere for å sannsynliggjøre at prioriteringskriteriene er oppfylt. Det kan vurderes ulike pristak for:

- monoterapi
- kombinasjon med generiske- og biotilsvarende legemidler
- kombinasjon med patenterte legemidler

Arbeidsgruppen vurderer at det er mest aktuelt å fastsette pristak for PD-(L)1 hemmere som benyttes i monoterapi. Etter arbeidsgruppens vurdering vil man også kunne akseptere kostnader utover dette taket i de tilfeller PD-(L)1 legemiddelet kombineres med et generisk eller biotilsvarende legemiddel, eller med rimelig kjemoterapi.

Arbeidsgruppen har kommet frem til at det ikke er mulig på nåværende tidspunkt å sette et fast pristak for PD-(L)1 hemmere i kombinasjon med patenterte legemidler som gjør det mulig å anta at prioriteringskriteriene kan være oppfylt uten forutgående metodevurdering. Det samme gjelder for PD-(L)1 legemidler i kombinasjon med kostbar kjemoterapi, [REDACTED]

For at ordningen skal kunne gi et vesentlig insentiv for leverandører til å delta, har arbeidsgruppen vurdert at en tidshorisont på 4 år kan være rimelig. Med en tidshorisont på 4 år vil leverandører kunne få med flere indikasjonsutvidelser som er i pipeline, og ordningen vil kunne fremstå som mer attraktiv. Basert på dialog med leverandører er det enighet om at en slik effektiviseringsordning bør strekke seg over mer enn et par år.

I forbindelse med denne utredningen er det ikke gjort noen vurdering av kostnadseffektiviteten til de kommende indikasjonene. Den foreslåtte ordningen vil kunne inkludere både indikasjoner som er kostnadseffektive og indikasjoner som ikke er kostnadseffektive. Dersom helsegevinstene er små i forhold til dagens behandling, dagens behandling er rimelig, eller alvorlighetsgrad med dagens behandling er lav, er det mulig at legemiddelet ikke er kostnadseffektiv behandling selv om den er innført for andre indikasjoner tidligere. Basert på allerede innførte kostnadseffektive indikasjoner, kan det likevel være mulig å forsvare innføring av disse legemidlene uten en metodevurdering, gitt at legemiddelkostnadene er under et visst pristak.

2. Markedsaktører og kommende indikasjoner

Sykehusinnkjøp har fått innspill fra følgende leverandører som tilbyr en PD-(L)1 hemmer:

- Bristol Meyer Squibb (BMS) – Opdivo (nivolumab)
- Merck Sharp & Dohme (MSD) – Keytruda (pembrolizumab)
- Roche – Tecentriq (atezolizumab)
- AstraZeneca – Imfinzi (durvalumab)
- Sanofi – Libtayo (cemiplimab)
- Merck Norway – Bavencio (avelumab)
- GlaxoSmithKline (GSK) – Jemperli (dostarlimab)
- Novartis – Tevimbra (tislelizumab²)

Leverandørene har gitt innspill om kommende indikasjoner, antatt behandlingsslengde, og antatt størrelse på pasientpopulasjonene. Basert på dette har arbeidsgruppen gjort beregninger av tre prinsipielt ulike alternativer, der ulike pristak for ordningen legges til grunn. Disse presenteres i pkt 5 under.

Tabell 1 viser en oversikt over antall metodevurderinger som per i dag (15.09.2023) er tildelt ID-nummer og som anses som aktuelle for et effektiviseringsløp basert på foreslått ordning. Tallene er basert på innspill fra leverandører. I disse sakene er det bestilt metodevurdering, men saken er foreløpig ikke lagt fram for beslutning. For enkelte av sakene kan metodevurdering være påbegynt hos Statens legemiddelverk, slik at anslaget for sparte ressurser til metodevurdering kan være noe lavere enn det som fremgår av tabellen.

For disse indikasjonene er estimatet på beregningene av legemiddelkostnadene relativt sikre.

² Tislelizumab fikk positiv opinion i CHMP 20.07.2023

Tabell 1: Antall bestilte metodevurderinger (ekskl. PD(L)-1 legemidler i kombinasjon med patentert legemiddel) med ID-nummer i Nye metoder som per 01.09.2023 mangler beslutning

Legemiddel	Antall relevante bestillinger (foreløpig uten beslutning)
Keytruda (pembrolizumab)	5
Opdivo (nivolumab)	2
Tecentriq (atezolizumab)	1
Imfinzi (durvalumab)	1*
Libtayo (cemiplimab)	1
Bavencio (avelumab)	0
Jemperli (dostarlimab)	0
Tevimbra (tislelizumab)	2
Sum	12

* Imfinzi har i tillegg en indikasjon som er aktuell for alternativ prisavtale, denne er ikke inkludert

I tabell 2 inkluderes i tillegg kommende indikasjoner som ulike aktører har i sin pipeline de neste 1-2 årene. De fleste av disse indikasjonene er foreløpig ikke i EMA prosess. Dette estimatet kan derfor ses som et maksimalt antall potensielle nye indikasjoner for PD-(L)1 legemidler som kan omfattes av en ordning for å effektivisere saksbehandlingen, gitt en tidshorisont på om lag 2 år frem i tid.

Tabell 2: Oversikt over kommende indikasjoner (ekskl. indikasjoner i kombinasjon med patentert legemiddel) de neste 1-2 årene (inkludert metoder med ID-nummer fra Tabell 1 over)

Legemiddel	Potensielt antall indikasjoner
Keytruda (pembrolizumab)	
Opdivo (nivolumab)	
Tecentriq (atezolizumab)	
Imfinzi (durvalumab)	
Libtayo (cemiplimab)	
Bavencio (avelumab)	
Jemperli (dostarlimab)	
Tevimbra (tislelizumab)	
Sum	28

3. Legemiddelkostnader for kommende indikasjoner

Raskere saksbehandling og frigjøring av ressurser til andre saker ligger til grunn for forslaget om en forenklet ordning for innføring av PD(L)-1 legemidlene. Det er likevel av stor viktighet for helseforetakene å ha oversikt over *når* eventuelle store kostnader vil kunne treffe det enkelte foretak.

Det er knyttet stor usikkerhet til estimatet av legemiddelkostnader for indikasjonene som foreløpig ikke er bestilt i Nye metoder. Usikkerheten skyldes at indikasjonsordlyden med tanke på aktuell pasientpopulasjon og behandlingens lengde ikke nødvendigvis er fastsatt. Dersom indikasjonsordlyden blir begrenset i forhold til søkt indikasjon (EMA), vil det kunne endre estimatet betraktelig. Det er i beregningene forsøkt tatt hensyn til overlappende indikasjoner mellom ulike PD-(L)1 legemidler (forhindre dobbelttelling).

Det er viktig å merke seg at legemiddelutgiftene knyttet til innføring av de aktuelle indikasjonene er utgifter som sannsynligvis uansett ville komme i fremtiden, gitt at metodevurdering kommer fram til at legemidlene er kostnadseffektive til dagens prisnivå. Utgiftene vil treffe helseforetakene raskere dersom ordningen blir effektivt og legemidlene blir innført svært raskt etter at markedsføringstillatelse/ indikasjonsutvidelse foreligger, og pasientene vil kunne oppnå helsegevinster som vi ellers hadde tapt i ventetiden.

4. Store forventede budsjettvirkninger

I rapporten «Raskere saksbehandling - for legemidler i Nye metoder» er følgende foreslått:

- *For enkelte indikasjoner hvor det forventes betydelige budsjettkonsekvenser vurderer Bestillerforum om det er nødvendig med en kostnad-nytte-vurdering.*

På tidspunktet for mottak av anmodning vil kun et anslag over antall aktuelle nye pasienter (fra leverandør) være tilgjengelig. På dette tidspunktet vil en beregning av budsjettkonsekvenser kreve utrederkapasitet hos Legemiddelverket, og vil derfor stå i veien for det som er hensikten med innføring av en ordning for raskere saksbehandling. Arbeidsgruppen foreslår derfor at det ikke er begrensninger i ordningen knyttet til budsjettkonsekvenser. Vår vurdering er at ingen enkeltsaker relevant for ordningen (dvs. i monoterapi eller i kombinasjon med biotilsvarende eller generiske legemidler eller rimelig kjemoterapi) vil ha budsjettkonsekvenser høyere enn [REDACTED] gitt at indikasjonsordlyden blir som antatt av arbeidsgruppen.

5. Tre prinsipielt ulike alternativer for fastsettelse av pristak; Alternativ 1, 2A/2B/2C og 3, samt vurdering av virkningen av disse

Alternativ 1: Pristaket for den enkelte PD-(L)1 hemmer holdes slik som i dag

I alternativ 1 settes det individuelle pristak, dvs. årskostnader basert på leverandørens individuelle BF-GIP, lik legemiddelkostnadene som de er i dag (dvs. med gjeldende avtalepriser fra anbudet 2307 som gjelder fra 01.10.2023). Dette alternativet ble spilt inn fra flere av leverandørene. For legemidler i tabell 1 med ID-nummer (allerede bestilte metodevurderinger) vil dette innebære:

Tabell 3: Oversikt over legemiddelkostnader ved alternativ 1 knyttet til ordningen

Alternativ 1	
Legemidler som antas inkludert i ordningen	
Antall unngåtte metodevurderinger (bestilte)	
Antall unngåtte metodevurderinger (innen 1-2 år)	
Legemiddelkostnader (bestilte)	
Legemiddelkostnader (innen 1-2 år)	
Tidspunkt for legemiddelkostnader	

I estimatet over tas det hensyn til estimert behandlingens lengde, overlappende indikasjoner, men legemiddelutgiftene er forenklete beregninger i form av at de ikke hensyntar redusert bruk av PD-(L)1 hemmere i senere behandlingslinjer.

Dersom man har et lengre tidsperspektiv på om lag 1-2 år (dvs. indikasjoner i tabell 2) og et pristak som i alternativ 1, blir legemiddelkostnadene til de aktuelle PD-(L)1 legemidlene [REDACTED] Fordelt på 28 indikasjoner tilsvarer dette en legemiddelkostnad [REDACTED] per indikasjon. Beregningene er svært usikre og kan være overestimert ettersom det ikke er gitt at alle disse indikasjonene vil bli godkjent i EMA med den foreslåtte indikasjonsordlyden.

Enkelte leverandører som ikke har mange aktuelle indikasjonsutvidelser (i monoterapi/kombinasjon med generika, biotilsvarende eller rimelig kjemoterapi) de kommende 1-2 årene, har spilt inn at det likevel vil komme flere indikasjoner for deres PD-(L)1 hemmer i et noe lengre tidsperspektiv. Sykehusinnkjøp har ikke tatt med disse i beregningene ettersom tidsperspektivet da ville strukket seg over mange år (4-5 år) og estimatene ville blitt enda mer usikre.

Vurdering av alternativ 1:

I alternativ 1 vil sannsynligvis alle leverandører delta i ordningen og systemet vil kunne få maksimalt utnyttelse av effektiviseringsløpet. [REDACTED]

Alternativ 2A, 2B og 2C: Det settes et felles pristak for alle PD-(L)1 hemmere

Tabell 4 viser årskostnaden for de aktuelle PD-(L)1 hemmere med inngitte priser til anbudet 2307 onkologi.

Tabell 4: Oversikt over årskostnader for PD-(L)1 hemmere (avtalepriser som i 2307 Onkologi) basert på følgende dosering

Legemiddel	Årskostnad uten administrasjonskostnad (RHF-AUP)	Dosering til grunn for beregninger
Bavencio (Merck)	[REDACTED]	800 mg hver 2. uke
Imfinzi (AZ)		1500 mg hver 4. uke
Jemperli (GSK)		500 mg hver 3. uke i 4 sykluser etterfulgt av 1000 mg hver 6. uke (2 års beregning)
Keytruda (MSD)		400 hver 6. uke
Libtayo (Sanofi)		350 mg hver 3. uke
Tecentriq (Roche)		1200 mg hver 3. uke
Opdivo (BMS)		480 mg hver 4. uke
Tevimbra (Novartis)		NA

Tabell 5: Oversikt over legemiddelkostnader ved alternativ 2 knyttet til ordningen

Alternativ 2	[REDACTED]
Legemidler som antas inkludert i ordningen	[REDACTED]

Antall unngåtte metodevurderinger (bestilte)	
Antall unngåtte metodevurderinger (innen 1-2 år)	
Ca. legemiddelkostnader (bestilte)	
Ca. legemiddelkostnader (innen 1-2 år)	
Tidspunkt for legemiddelkostnader	

Alternativ 2A

I alternativ 2A settes et felles pristak [REDACTED] for allerede innførte PD-(L)1 hemmere. Sykehusinnkjøp kommuniserer til hver enkelt leverandør hvilken BF-GIP for det enkelte varenummer som er nødvendig for å oppfylle kravet.

Vurdering av alternativ 2A

[REDACTED] Det foreslås at pristaket i dette alternativet settes til [REDACTED] RHF-AUP. Det vurderes at samtlige leverandører som har PD-(L)1 legemidler som allerede ligger under dette taket, vil ønske å bli med.

[REDACTED] leverandører [REDACTED] har PD-(L)1-hemmere som ligger over årskostnad [REDACTED] med dagens avtalepriser. Vi antar at av disse [REDACTED]

Dersom [REDACTED] Effektiviseringsløpet vil likevel kunne få effekt på prisnivået for disse. Leverandører som velger å stå utenfor ordningen, vil få nye indikasjoner metodevurdert ved kost-nytte analyse eller forenklet vurdering. I den grad komparator er en PD-(L)1 hemmer som er med i ordningen, vil kostnadseffektiv pris påvirkes.

Basert på dialogmøte med leverandørene vurderes det at [REDACTED]

Arbeidsgruppen vurderer at med et pristak på [REDACTED]

Alternativ 2B

I alternativ 2B settes pristaket til en årskostnad på [REDACTED] Sykehusinnkjøp kommuniserer til hver enkelt leverandør hvilken BF-GIP for det enkelte varenummer som er nødvendig for å oppfylle kravet.

Vurdering av alternativ 2B

Dersom pristaket settes til en årskostnad på [REDACTED] vil ordningen innebære færre forenklede vurderinger, da det antas at færre leverandører vil ønske å delta. Det er kun

Alternativ 2C

I alternativ 2C settes pristaket til [REDACTED]

Sykehusinnkjøp kommuniserer til hver enkelt leverandør hvilken BF-GIP for det enkelte varenummer som er nødvendig for å oppfylle kravet.

Vurdering av alternativ 2C

I et scenario hvor pristaket settes til [REDACTED]

Alternativ 3: Alle PD-(L)1 hemmere reduserer prisen med [REDACTED] fra dagens avtalepris

I alternativ 3 vil det settes individuelle pristak, hvor alle må leverandørene må redusere prisen med [REDACTED] fra dagens anbudspris.

Tabell 6: Oversikt over årskostnader for PD-(L)1 hemmere med [redacted] prisreduksjon fra dagens avtalepris

Legemiddel	Årskostnad uten administrasjonskostnad	Dosering til grunn for beregninger
Bavencio (Merck)	[redacted]	[redacted]
Imfinzi (AZ)		
Jemperli (GSK)		
Keytruda (MSD)		
Libtayo (Sanofi)		
Opdivo (BMS)		
Tecentriq (Roche)		
Tevimbra (Novartis)		

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabell 7: Oversikt over legemiddelkostnader i alternativ 3

Alternativ 3	
Legemidler som antas inkludert i ordningen	[redacted]
Antall unngåtte metodevurderinger (bestilte)	
Antall unngåtte metodevurderinger (innen 1-2 år)	
Legemiddelkostnader (bestilte)	
Legemiddelkostnader (innen 1-2 år)	
Tidspunkt for legemiddelkostnader	

Vurdering av alternativ 3

Arbeidsgruppen vurderer	

6. Forhold til andre prosesser i Nye metoder

Allerede bestilte metodevurderinger (monoterapi og kombinasjoner med generika/biotilsvarende legemidler eller rimelig kjemoterapi)

Arbeidsgruppen foreslår at i tillegg til kommende markedsføringstillatelser/indikasjonsutvidelser, kan også indikasjoner som allerede er bestilt, men der det ikke er fattet beslutning, inngå i ordningen, dvs. at Bestillerforum omgjør tidligere oppdrag til «kun prisnotat», og at Beslutningsforum vurderer disse for innføring når prisnotat foreligger. Når leverandør melder sitt PD-(L)1 legemiddel inn i ordningen, kan Sykehusinnkjøp ha dialog med leverandøren angående aktuelle metodevurderinger som allerede er bestilt. For de aktuelle metodene kan Sykehusinnkjøp lage innspill til Bestillerforum om endring av oppdrag til kun prisnotat.

Tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet

For legemidler som inngår i PD-(L)1 ordningen, vil nye indikasjoner bli innført i Beslutningsforum dersom årskostnader er under pristaket. Det vil derfor ikke være hensiktsmessig å be spesialistgruppene å gjøre en tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet for disse legemidlene.

7. Forslag til prosess i Nye metoder for PD-(L)1 legemidler:

Mulig prosess i Nye metoder dersom ordningen innføres:

1. For å delta i ordningen må leverandøren sende e-post til nyelegemidler@sykehusinnkjop.no og bekrefte at de ønsker å delta med sin PD-(L)1 hemmer. Sykehusinnkjøp registrerer og holder oversikt over hvilke legemidler som er tatt inn i ordningen.
2. Ved ny indikasjon (eller første indikasjon for nytt legemiddel) sender leverandøren inn anmodning om vurdering og tilkjenner at deres legemiddel er registrert i ordningen.
3. Sekretariatet tildeler ID-nummer og melder saken inn til agenda på første mulige møte i Bestillerforum.
4. Bestillerforum gir oppdrag om et prisnotat utarbeidet av Sykehusinnkjøp.
5. Arbeidet med prisnotatet kan ikke påbegynnes før endelig indikasjonstekst og godkjent dosering foreligger gjennom prosessen i EMA. Leverandøren må sende godkjent SPC til Sykehusinnkjøp så snart denne foreligger.
6. Sykehusinnkjøp beregner legemiddelkostnad basert på godkjent dosering for aktuell indikasjon for å kontrollere at pristaket ikke overskrides. Legemiddelkostnaden beregnes som en årskostnad uavhengig av faktisk behandlingsslengde. Administrasjonskostnader tillegges ikke. Dersom pristaket overskrides, må det likevel gis oppdrag om en metodevurdering (kost-nytte analyse eller forenkling) i Bestillerforum. Sykehusinnkjøp melder da inn en sak til Bestillerforum for nye metoder (slik at Bestillerforum kan gi oppdrag om metodevurdering/ ønsket beslutningsgrunnlag).
7. Beslutningsforum innfører den nye indikasjonen dersom pristaket ikke overskrides.
8. Tidspunkt for når legemiddelet kan tas i bruk, avhenger av eksisterende anskaffelse og «Håndboka» som vanlig.

Spesielle forhold interregionalt fagdirektørmøte bør være kjent med

n.a.

Prosess

Fagdirektørenes innstilling legges fram for Beslutningsforum for endelig beslutning.

Vurdering

Arbeidsgruppen anbefaler at det innføres en ordning, «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler», med foreløpig varighet på 4 år. Leverandører som velger at deres PD-(L)1 legemiddel skal inngå i ordningen, kan få innført kommende indikasjoner uten forutgående metodevurdering. Legemidler som inngår i ordningen, og som får nye indikasjoner godkjent i løpet av ordningens varighet, blir besluttet innført til forhåndsavtalt BF-GIP. Arbeidsgruppen anbefaler at det innføres et pristak i tråd med alternativ 2B. Prisnotat med beregning av kostnader i hht. godkjent SPC anses i så fall som tilstrekkelig beslutningsgrunnlag for innføring.

Ordningen gjelder for PD-(L)1 hemmere benyttet som monoterapi og evt. i kombinasjon med generika, biotilsvarende legemidler eller rimelig kjemoterapi.

Det foreslås at metodevurderinger på indikasjoner som allerede er bestilt, men der det ikke foreligger noen beslutning på tidspunktet når leverandører registrerer sitt legemiddel i ordningen, kan inkluderes i ordningen. Sykehusinnkjøp, som holder oversikt over hvilke legemidler som blir registrert i ordningen, fremmer aktuelle saker til Bestillerforum. Bestillerforum kan beslutte at tidligere oppdrag gjøres om til kun prisnotat.

Ordningen er en forenklet prosess for *vurdering* av nye PD-(L)1 hemmere og nye indikasjoner, og vil ikke i seg selv påvirke måten legemidlene anbudsutsettes på.

Ordningen vil medføre at kostnader treffer helseforetakene tidligere enn de ellers ville gjort, men det vil kunne spares ressurser brukt på metodevurdering hos Legemiddelverket, og derved bedre kapasitet til håndtering av andre saker.

Omdømme

Den foreslåtte forenklingen i Nye metoder kan føre til at pasienter kan få tilgang til ny behandling raskere. Bedret saksbehandlingskapasitet som følge av ev. sparte metodevurderinger vil gi samlet redusert saksbehandlingstid, som er svært viktig for omdømmet.

Forslag til konklusjon:

Interregionalt fagdirektørmøte tar notatet til orientering og anbefaler følgende:

1. Det etableres en ordning i Nye metoder der nye PD-(L)1 legemidler/ nye indikasjoner kan innføres til en forhåndsbestemt avtalepris.
2. Dersom årskostnader (legemiddelutgifter) for behandling av en ny indikasjon for legemiddelet er under et pristak som framgår av alternativ 2B i notatet, innføres indikasjonen uten forutgående metodevurdering.
3. Basert på godkjent dosering (SPC) og fullt års bruk av legemiddelet, utarbeider Sykehusinnkjøp et prisnotat som dokumenterer at årskostnader er lavere enn pristaket. Årskostnaden som beregnes er uavhengig av faktisk behandlingstid i studie eller klinisk praksis, og pristaket er satt med dette som bakgrunn.
4. Ordningen vil gjelde i fire år før den tas opp til ny vurdering. Beslutningspriser for indikasjoner (legemidler) som blir innført i løpet av ordnings varighet vil gjelde også for fremtidige indikasjoner.

5. Metodevurderinger som allerede er bestilt, men der det foreløpig ikke foreligger noen beslutning, kan inkluderes i ordningen.
6. Det er frivillig for leverandører å melde sitt legemiddel inn i ordningen. Sykehusinnkjøp formidler den relevante BF-GIP til hver enkelt leverandør sammen med et informasjonsskriv «Rammer for ordningen».

Vedlegg:

Informasjonsskriv PD-(L)1: Rammer for ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler».

Rammer for ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler»

Informasjon til leverandører som vurderer å delta i ordningen

Dato: 11.12.2023

Til: [Leverandør]

Som leverandør av PD-(L)1 hemmeren [Handelsnavn (virkestoff)], inviteres [Leverandør] til å delta i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler». [Handelsnavn (virkestoff)] vil tas inn i ordningen fra den dato bekreftelse er sendt til Sykehusinnkjøp ved nyelegemidler@sykehusinnkjop.no.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 11.12.2023:

Beslutning:

1. Det etableres en ordning i Nye metoder der nye PD-(L)1 legemidler/ nye indikasjoner kan innføres til en forhåndsbestemt avtalepris.
2. Dersom årskostnader (legemiddelutgifter) for behandling med et nytt PD-(L)1 legemiddel/til ny indikasjon for PD-(L)1 legemiddelet er lavere enn pristaket som er grunnlaget for denne beslutningen (alternativ 2B i saksdokumentet), innføres legemiddelet til indikasjonen uten forutgående metodevurdering.
3. Basert på dosering i henhold til godkjent preparatomtale og fullt års bruk av legemiddelet, utarbeider Sykehusinnkjøp et prisnotat som dokumenterer at årskostnader er lavere enn pristaket. Årskostnaden som beregnes er uavhengig av faktisk behandlingsslengde i studie eller klinisk praksis, og pristaket er satt med dette som bakgrunn.
4. Ordningen vil gjelde i fire år før den tas opp til ny vurdering. Beslutningspriser for indikasjoner (legemidler) som blir innført i løpet av ordningens varighet vil gjelde også for fremtidige indikasjoner.
5. Metodevurderinger som allerede er bestilt, men der det foreløpig ikke foreligger noen beslutning, kan inkluderes i ordningen.
6. Det er frivillig for leverandører å melde sitt legemiddel inn i ordningen. Sykehusinnkjøp formidler den relevante prisen (GIP) som samsvarer med pristaket til hver enkelt leverandør sammen med et informasjonsskriv «Rammer for ordningen».

Ordningen gjelder for PD-(L)1 hemmere benyttet som monoterapi og evt. i kombinasjon med generika, biotilsvarende legemidler eller rimelig kjemoterapi. Leverandører som får markedsføringstillatelse for en *ny PD-(L)1 hemmer* i løpet av ordningens varighet, kan melde legemiddelet inn i ordningen fra tidspunkt for positiv opinion.



Pristak

Beslutningsforum har i møte 11.12.2023 besluttet at PD-(L)1 legemidler som har en årskostnad, basert på godkjent dosering (SPC) og gitt et fullt års bruk av legemiddelet, som er maksimalt X¹ NOK RHF-AUP per år kan inngå i ordningen.

For [Leverandør] innebærer dette følgende BF-GIP for eksisterende og kommende varenummer av [Handelsnavn (virkestoff)], beregnet med utgangspunkt i dosering xx mg hver x. uke:

Varenummer	Pakning	BF-GIP
eksisterende		NOK
eksisterende		NOK
		NOK
Xxxx (ikke-eksisterende)	XXX. BF GIP kan gi maksimalt samme årlige legemiddelkostnad som øvrige pakninger	NOK

BF-GIP vil bli beslutningspris, og derfor den nye, maksimale prisen som legemiddelet kan tilbys til i Spesialisthelsetjenesten. Det vil være anledning til å tilby lavere pris i forbindelse med anbud.

NB! Dersom en leverandør tidligere har fått innført indikasjoner med en lavere BF-GIP enn det som fremgår av tabellen over, vil allerede eksisterende BF-GIP likevel være den øvre grense for hva som kan tilbys for nye indikasjoner, og som tilbudspris i anbud. [Hvis aktuelt: Handelsnavn (virkestoff)] vil derfor ikke få endret sin tidligere BF-GIP som følge av deltakelse i ordningen].

Ordningen

Som i dag skal leverandørene anmode om vurdering ved indikasjonsutvidelse (eller første indikasjon) for legemiddel omfattet av ordningen.

Legemidler som inngår i ordningen, og som får nye indikasjoner godkjent i løpet av ordningens varighet, blir besluttet innført til forhåndsavtalt BF-GIP (med mindre dagens BF-GIP er lavere), forutsatt at doseringen tilsier at pristaket ikke blir overskredet.

Ordningen gjelder fram til 11.12 2027, og gjelder samtlige indikasjoner som blir bestilt i Bestillerforum i tidsperioden. Beslutningspriser (BF-GIP) for indikasjoner som blir innført i perioden har ikke begrenset gyldighet.

Prosess i Nye metoder

1. For å delta i ordningen må leverandøren sende e-post til nyelegemidler@sykehusinnkjop.no og bekrefte at de ønsker å delta med sin PD-(L)1 hemmer. Sykehusinnkjøp registrerer og holder oversikt over hvilke legemidler som er tatt inn i ordningen.
2. Ved ny indikasjon (eller første indikasjon for nytt legemiddel) sender leverandøren inn anmodning om vurdering² til sekretariatet for nye metoder og tilkjennegir at deres legemiddel er registrert i ordningen.
3. Sekretariatet tildeler ID-nummer og melder saken inn til agenda på første mulige møte i Bestillerforum.

¹ Det oppgis kun «X» for samtlige leverandører (ikke årskostnaden i kroner)

² <https://nyemetoder.no/om-systemet/for-leverandorer>



4. Bestillerforum gir oppdrag om et prisnotat utarbeidet av Sykehusinnkjøp.
5. Arbeidet med prisnotatet kan ikke påbegynnes før endelig indikasjonstekst og godkjent dosering foreligger gjennom prosessen i EMA. Leverandøren må sende godkjent SPC til Sykehusinnkjøp så snart denne foreligger.
6. Sykehusinnkjøp beregner legemiddelkostnad basert på godkjent dosering for aktuell indikasjon for å kontrollere at pristaket ikke overskrides. Legemiddelkostnaden beregnes som en årskostnad uavhengig av faktisk behandlingstid. Administrasjonskostnader tillegges ikke. Dersom pristaket overskrides, må det likevel gis oppdrag om en metodevurdering (kost-nytte analyse eller forenkling) i Bestillerforum. Sykehusinnkjøp melder da inn en sak til Bestillerforum for nye metoder (slik at Bestillerforum kan gi oppdrag om metodevurdering/ ønsket beslutningsgrunnlag).
7. Beslutningsforum innfører den nye indikasjonen dersom pristaket ikke overskrides.
8. Tidspunkt for når legemiddelet kan tas i bruk, avhenger av eksisterende anskaffelse og «Håndboka» som vanlig.

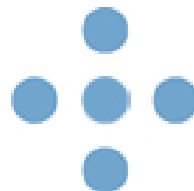
Unntak

For indikasjoner som er innført med alternative avtaler som innebærer en lavere pris enn det som fremgår av tabellen over, vil det spesifikke bruksområdet være unntatt fra ordningen, da BF-GIP angitt i tabell over ikke anses som kostnadseffektivt nivå.

Indikasjoner som allerede er bestilt i Bestillerforum

For indikasjoner hvor det allerede er bestilt metodevurdering i Bestillerforum (og som gjelder monoterapi eller kombinasjon med generika, biotilsvarende legemidler eller rimelig kjemoterapi), der det foreløpig ikke er fattet beslutning, kan Bestillerforum endre oppdraget til «kun prisnotat» for legemidler som inngår i ordningen. Leverandør bes om å kontakte Sykehusinnkjøp vedrørende aktuelle indikasjoner i forbindelse med innmelding/registrering av sin PD-(L)1 hemmer.

Sykehusinnkjøp melder de aktuelle sakene inn til Bestillerforum for vurdering av endret oppdrag.



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 144- 2023

Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 23. oktober 2023

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

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

Formål

Formålet med saken er å orientere Beslutningsforum for nye metoder om følgende sak fra interregionalt fagdirektørmøte:

Oppdrag som gjelder metodene: ID2021_026 hvor MT er trukket og ID2021_018, ID2021_146, ID2019_110 hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon (Sak 199-2023 i Interregionalt fagdirektørmøte).

- Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:
 - a) ID2021_026 Lenadogene nolpharvovec til behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON)
 - b) ID2021_018 Lumasiran til behandling av primær hyperoksaluri type 1
 - c) ID2021_146 Ranibizumab via implantat til behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon («våt AMD»)
 - d) ID2019_110 Treprostinilnatrium til behandling av kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon
- Legemidlene skal ikke benyttes til de aktuelle indikasjonene
- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder
- I alle slike saker bør det følges opp med Sykehusinnkjøp om bruken virkelig opphører

Oslo, 01.12. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte

Til:	Interregionalt fagdirektørmøte
Fra:	Sekretariatet for nye metoder v/ Ellen Nilsen
Dato:	12.10.2023
Saksbehandler:	Ellen Nilsen

Type sak (sett kryss)					
Utkvittering/avklaringssak:	x	Utsendt til informasjon:		Styringsgruppemøte:	
Temasak:		Unntatt offentlighet: (hvis ja, angi §)			

Prosess (saksnr og dato)	
Tidligere behandlet i interregionalt fagdirektørmøte:	

Sak 199-2023. Avbestilling av oppdrag gitt i Nye metoder

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om metodevurderinger (hurtig eller forenklet) på fire metoder som gjelder følgende ID-nummer i Nye metoder: ID2021_018, ID2021_026, ID2021_146 og ID2019_110. Statens legemiddelverk har sendt forespørsler til de aktuelle firmaene og spurt om når de estimerer å sende inn dokumentasjonen til metodevurderingen i oppdragene. Statens legemiddelverk har imidlertid ikke mottatt noen konkret tidsplan for innsendelse av dokumentasjon fra firmaene.

Bestillerforum for nye metoder besluttet følgende i sitt møte 25. september 2023:

ID2021_026

Søknaden om markedsføringstillatelse for metoden er trukket av firma. Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Saken kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder sak for beslutning.

ID2021_018, ID2021_146 og ID2019_110

Legemiddelfirmaene har ikke levert dokumentasjonen som er nødvendig for å gjennomføre metodevurderingene. Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdragene. Sakene kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder sak for beslutning.

Bakgrunn for saken

Som grunnlag for myndighet til å beslutte denne saken vises det til følgende beslutning i Beslutningsforum den 30. mars 2020, i sak 032-2020: «Beslutningsforum for nye metoder gir de regionale fagdirektørene i fellesskap fullmakt til å ta beslutning i de sakene fra Bestillerforum, der det ikke kan framskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette gjelder også der produktet ikke skal markedsføres i Norge. Beslutningene skal refereres i Beslutningsforum for nye metoders møte.»

Saksfremstilling

Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om metodevurdering på følgende metoder:

1. Oppdrag ID2021_026: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lenadogene nolparvovec til behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON), ble gitt av Bestillerforum 15.02.2021.
2. Oppdrag ID2021_018: En kort beskrivelse av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lumasiran til behandling av primær hyperoksaluri type 1, ble gitt av Bestillerforum 18.01.2021
3. Oppdrag ID2021_146: En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ranibizumab via implantat til behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon ("våt AMD") ble gitt av Bestillerforum 13.12.2021
4. Oppdrag ID2019_110: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for treprostinilnatrium til behandling av kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon, ble gitt av Bestillerforum 16.12.2019

Spesielle forhold interregionalt fagdirektørmøte bør være kjent med

Ingen spesielle forhold.

Prosess

Saken er oversendt fra Bestillerforum til de regionale helseforetakene.

Vurdering

Ikke aktuelt

Omdømme

Saken bør ikke påvirke omdømme

Forslag til konklusjon:

- Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:
 - A. *ID2021_026 Lenadogene nolparvovec til behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON)*
 - B. *ID2021_018: Lumasiran til behandling av primær hyperoksaluri type 1*
 - C. *ID2021_146: Ranibizumab via implantat til behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon ("våt AMD")*
 - D. *ID2019_110 Treprostinilnatrium til behandling av kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon*
- Legemidlene skal ikke benyttes til de aktuelle indikasjonene

- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder

Vedlegg:

- Notat av 15.09.2023 fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder



Møtedato: 11.12 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 145 – 2023 Eventuelt