

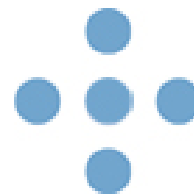
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 25. mai 2020

Kl.: 10.00 – ca 11.30

Sted: Avholdes som et **SKYPE-møte**



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

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens Legemiddelverk

Deres ref.

Vår ref.:
2020/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 18 mai 2020

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. mai 2020 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 25. mai 2020 klokka 10.00

Møte vil avholdes som en skypemøte. Oppkoblingsinformasjon vil sendes per e-post.

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

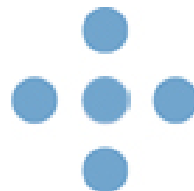
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Mette Nilstad på tlf. 917 18 308.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 25. mai 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 045-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

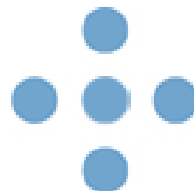
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 25. mai 2020.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 045-2020	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 046-2020	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 27. april 2020
Sak 047-2020	Alternative prisavtaler
Sak 048-2020	Veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand, ved hurtig metodevurderinger av legemidler.
Sak 049-2020	ID 2019_107 Niraparib (Zejula®) til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi
Sak 050-2020	ID 2018_023 Olaparib (Lynparza®) monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ)
Sak 051-2020	ID 2017_095 Kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura (aTTP)
Sak 052-2020	ID 2019_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS)
Sak 053-2020	ID2017_070 Denosumab (Xgeva®) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft)
Sak 054-2020	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 055-2020	Referatsaker – Saker besluttet av fagdirektørene i RHF-ene
Sak 056-2020	Eventuelt

Stjørdal, 18. mai 2020

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 25. mai 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 046-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27 april 2020

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 27. april 2020 til godkjenning.

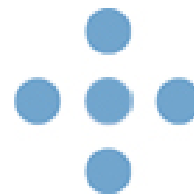
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. april 2020 godkjennes.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. april 2020



Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2020/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal 25. mai 2020

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	27. april 2020 klokka 10.00
Møtested:	SKYPE

Tilstede

Navn:	
Stig A. Slørdahl	adm. direktør Helse Midt-Norge RHF
Cecilie Daae	adm. direktør Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør Helse Sør-Øst RHF
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør Helse Vest RHF
<i>Observatør:</i>	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de regionale brukerutvalgene
<i>Sekretariatet:</i>	
Mette Nilstad	seniorrådgiver Helse Midt-Norge RHF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten	senior kommunikasjonsrådgiver Helse Midt-Norge RHF
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør Helse Nord RHF
Jan Frich	viseadministrerende direktør Helse Sør-Øst RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør Helse Vest RHF
Henrik Sandbu	fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder Statens Legemiddelverk
Hanne Husom Haukland	medisinsk rådgiver Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder Helse Nord RHF
Iselin Syversen	rådgiver for handlinger divisjon legemidler Sykehusinnkjøp HF
Asbjørn Mack	fagsjef, divisjon legemidler Sykehusinnkjøp HF

Forfall

Navn:	
	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Olav Slåttebrekk, assisterende helsedirektør

Sak 035-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 036-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 30. mars 2020

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 30. mars 2020 godkjennes.

Sak 037-2020 ID 2019_075 Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio®) til behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio®)* kan innføres som et siste alternativ til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer.
2. Behandlingen må skje i tråd med offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimikrobielle midler.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra 15. mai 2020.

Sak 038-2020 ID 2018_121 Olaparib(Lynparza®) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling for pasienter med høygradig BRCA-mutert eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Olaparib (Lynparza®)* kan innføres som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter fullført førstelinje platinabasert kjemoterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen om ligger til grunn for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 27. april 2020.

Sak 039-2020 ID 2018_098 Turoktokog alfa pegol (Esperoct®) til behandling og profylakse ved hemofili A

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Turoktokog alfa pegol (Esperoct®)* kan innføres til behandling og profylakse hos pasienter med hemofili A som er tolv år og eldre (i henhold til markedsføringstillatelse).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Det forutsettes at legemiddelet inngår i anbud, og vil først kunne tas i bruk fra 1. september 2020.

Sak 040-2020 ID 2018_053 Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treatment Fields) ved behandling av glioblastom

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Optune i kombinasjon med temozolomid (TMZ)* innføres ikke nå til behandling av glioblastom.
2. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men prisen er alt for høy.

Sak 041-2020 ID 2019_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS) - Ocrelizumab (Ocrevus ®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

Saken ble trukket fra behandling.

Sak 042- 2020 Nordisk samarbeid

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen om Nordisk samarbeid til orientering.

Sak 043-2020 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 14. april 2020 tas til orientering.

Sak 044-2020 Eventuelt

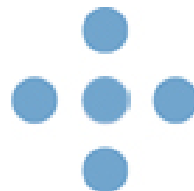
Ingen saker ble fremmet.

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cecilie Daae
Helse Nord RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF



Møtedato: 25. MAI 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 048-2020 Veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand, ved hurtig metodevurderinger av legemidler.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand, ved hurtig metodevurderinger av legemidler* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

1. Hovedregelen er som beskrevet i *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler*: I tilfeller der tiltak er rettet mot plager som følger av hovedtilstanden og ikke har virkning på hovedtilstanden, er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene og ikke av hovedtilstanden som skal vurderes og beregnes.
2. Unntaksvis kan alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inklusive følgeplagene også vurderes og beregnes når tiltaket er rettet mot følgeplagene. Dette gjelder i de tilfeller der følgende kriterier i stor grad er oppfylt:
 - a) Det foreligger en sterk sammenheng mellom hovedtilstand og følgeplager.
 - b) Følgeplagen er en spesifikk og ikke en vanlig forekommende tilstand eller følgeplage.
 - c) Indikasjon for legemiddelet er spesifikt knyttet (gjennom ordlyden i indikasjonen) til hovedtilstanden.
 - d) Virkemekanismen mot følgeplagen er spesifikk for pasienter med hovedtilstanden.

I metodevurderingsrapporten presenteres da både absolutt prognosetap for følgeplagene alene og absolutt prognosetap for hovedtilstanden inklusive følgeplagene, fulgt av en drøfting av unntakskriteriene. Dette er dog betinget av at det foreligger data som gjør det mulig å gjøre de nødvendige beregningene. I beslutningen kan Beslutningsforum skjønnsmessig vektlegge alvorlighetsgraden.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: *Notat Veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand, ved hurtig metodevurderinger av legemidler med vedlegg.*

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. mai 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1. ledd.

Veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand, ved hurtig metodevurderinger av legemidler.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler følgende veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand ved hurtig metodevurderinger av legemidler:

1. Hovedregelen er som beskrevet i *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler*: I tilfeller der tiltak er rettet mot plager som følger av hovedtilstanden og ikke har virkning på hovedtilstanden, er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene og ikke av hovedtilstanden som skal vurderes og beregnes.
2. Unntaksvis kan alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inklusive følgeplagene også vurderes og beregnes når tiltaket er rettet mot følgeplagene. Dette gjelder i de tilfeller der følgende kriterier i stor grad er oppfylt:
 - a) Det foreligger en sterk sammenheng mellom hovedtilstand og følgeplager.
 - b) Følgeplagen er en spesifikk og ikke en vanlig forekommende tilstand eller følgeplage.
 - c) Indikasjon for legemiddelet er spesifikt knyttet (gjennom ordlyden i indikasjonen) til hovedtilstanden.
 - d) Virkemekanismen mot følgeplagen er spesifikk for pasienter med hovedtilstanden.

I metodevurderingsrapporten presenteres da både absolutt prognosetap for følgeplagene alene og absolutt prognosetap for hovedtilstanden inklusive følgeplagene, fulgt av en drøfting av unntakskriteriene. Dette er dog betinget av at det foreligger data som gjør det mulig å gjøre de nødvendige beregningene.

I beslutningen kan Beslutningsforum skjønnsmessig vektlegge alvorlighetsgraden.

Bakgrunn

En tverretattlig arbeidsgruppe¹ har utarbeidet et notat med veiledende kriterier for bruk av skjønn i vurdering av alvorlighetsgrad i hurtig metodevurderinger av legemidler. Dette gjelder i tilfeller der tiltak er rettet mot plager som følger av hovedtilstanden til en pasientgruppe og ikke mot hovedtilstanden. Notatet ble behandlet i interregionalt fagdirektørmøte 27.04.20. Fagdirektørene gir i denne saken sin anbefaling til Beslutningsforum.

Det vises til *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler*, gjeldende fra 01.01.18. I metodevurderinger skal prioriteringskriteriet alvorlighet angis ved absolutt prognosetap (APT). I tilfeller der tiltak er rettet mot en hovedtilstand er det den samlede alvorlighetsgraden til hovedtilstanden og plager som følger av denne som skal vurderes og beregnes. I tilfeller der tiltak er rettet mot plager som følger av hovedtilstanden, og tiltaket ikke har virkning på hovedtilstanden, er hovedregelen at det er alvorlighetsgraden av følgeplagene alene og ikke av hovedtilstanden som skal vurderes og beregnes.

I forarbeidet til retningslinjene la arbeidsgruppen fram argumenter for to alternativer i tilfeller med tiltak mot følgeplager:

- Alt. a): Det er den samlede alvorlighetsgraden av hovedtilstanden og følgeplager som skal vurderes og beregnes.
- Alt. b): Det er alvorlighetsgraden til følgeplagene alene som skal vurderes og beregnes.

Den tverretattlige arbeidsgruppen anbefalte alternativ b), men understreket at dette måtte følges opp med skjønnsmessige vurderinger.

Forslag til veiledende kriterier for skjønnsmessige vurderinger

Statens legemiddelverk metodevurderer nå flere saker både for Nye metoder og for folketrygden, der tiltaket ikke er rettet direkte mot hovedtilstanden, men mot følgeplager eller symptomer. For noen tilstander kan det være uklare overganger mellom hva som er selve sykdommen og hva som er følgeplager, eller hvor integrert hovedtilstand og følgeplager egentlig er. En «rigid» håndtering av «regelen» i retningslinjene kan derfor oppleves urimelig. Det kan være aktuelt å bruke skjønnsmessige vurderinger og se hen til alvorlighetsgraden av både hovedtilstand (inklusive følgeplagene) og av bare følgeplagene alene.

Et eksempel på dette kan være et tiltak som bedrer fremtredende symptomer som redusert gangfunksjon og spasmer hos MS-pasienter. Legemidlene påvirker ikke hovedtilstanden, men påvirker følgeplager som er spesifikke for MS. Se vedlagte dokument for aktuelle eksempler i pågående saker i Nye Metoder og folketrygden.

¹ Tverretattlig arbeidsgruppe består av representanter fra de fire regionale helseforetakene, Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS), Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk. Mandatet til arbeidsgruppen er basert på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet til etatene i tildelingsbrev og foretaksmøter i 2017. Mandatet til gruppen var bl.a. å operasjonalisere prinsippene for prioritering (i spesialisthelsetjenesten) som er vedtatt av Stortinget.
Notatet som behandles i denne saken er utarbeidet av SLV, Sykehusinnkjøp og de regionale helseforetakene.

Forslag til retningslinjer/kriterier

Den tverretatlige arbeidsgruppa foreslår følgende veiledende kriterier for bruk av skjønn i metodevurderinger av tiltak som retter seg mot plager som følger av hovedtilstanden og som ikke har virkning på hovedtilstanden. Disse kriteriene kan bidra til konsistent praksis i beslutninger om offentlig finansiering av legemidler.

1. Hovedregelen er som beskrevet i *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler*: I tilfeller der tiltak er rettet mot plager som følger av hovedtilstanden og ikke har virkning på hovedtilstanden, er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene og ikke av hovedtilstanden som skal vurderes og beregnes.
2. Unntaksvis kan alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inklusive følgeplagene også vurderes og beregnes, når tiltaket er rettet mot følgeplagene. Dette gjelder i de tilfeller der følgende kriterier i stor grad er oppfylt:
 - A. Det foreligger en sterk sammenheng mellom hovedtilstand og følgeplager.
 - B. Følgeplagen er en spesifikk og ikke en vanlig forekommende tilstand eller følgeplage.
 - C. Indikasjon for legemiddelet er spesifikt knyttet (gjennom ordlyden i indikasjonen) til hovedtilstanden.
 - D. Virkemekanismen mot følgeplagen er spesifikk for pasienter med hovedtilstanden.

I metodevurderingsrapporten presenteres da både absolutt prognosetap for følgeplagene alene og absolutt prognosetap for hovedtilstanden inklusive følgeplagene, fulgt av en drøfting av unntakskriteriene. Dette er dog betinget av at det foreligger data som gjør det mulig å gjøre de nødvendige beregningene.

I beslutningen kan Beslutningsforum skjønnsmessig vektlegge alvorlighetsgraden.

Arbeidsgruppa vil understreke at en så langt har få saker å basere de veiledende kriteriene på. Arbeidsgruppen mener imidlertid at det er viktig å ta i bruk kriteriene nå, fordi dette kan bidra til konsistent praksis i beslutninger om offentlig finansiering av legemidler. Erfaring fra flere saker framover vil kunne gi grunnlag for forslag om eventuell justering av kriteriene, tillegg av andre kriterier og videre operasjonalisering.

Vedlegg og lenker:

1. Notat fra tverretatlig arbeidsgruppe: Veiledende kriterier for bruk av skjønn i vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand ved hurtig metodevurderinger av legemidler
2. Lenke til [Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler](#)

UTKAST

Veiledende kriterier for bruk av skjønn i vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer¹ som følger av hovedtilstand. Hurtig metodevurdering av legemidler.

Notat fra en tverretatlig arbeidsgruppe²

11.05.2020

¹ I resten av notat brukes for enkelhets skyld betegnelsen plager istedenfor plager/sykdommer.

² Bestående av representanter fra de fire regionale helseforetakene, Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS), Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk. Mandatet til gruppen er bl.a. å operasjonalisere prinsippene for prioritering (i spesialisthelsetjenesten) som er vedtatt av Stortinget og bidra til felles praksis for legemidler som vurderes hhv. i nye metoder og for folketrygden. Mandatet er basert på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet til etatene i tildelingsbrev og foretaksmøte (4).

Hensikt med notatet

I dette notat legger en tverretatlig arbeidsgruppe fram forslag til veiledende kriterier for bruk av skjønn i vurdering av alvorlighetsgrad i tilfeller der tiltak er rettet mot plager som følger av hovedtilstanden til en pasientgruppe. Dette gjelder hurtig metodevurdering av legemidler. Arbeidsgruppa ber Beslutningsforum og Legemiddelverket om å ta stilling til forslaget.

1 Bakgrunn

I metodevurderinger skal prioriteringskriteriet alvorlighet angis ved absolutt prognosetap (APT) (1). Ved beslutning om offentlig finansiering av legemidler vil høy alvorlighet medføre en aksept for høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (1, 3). Graden av alvorlighet vil således ha betydning for hvilken betalingsvillighet som skal ligge til grunn for beslutning om offentlig finansiering av legemidler.

I tilfeller der tiltak er rettet mot hovedtilstand er det den samlede alvorlighetsgraden til hovedtilstand og plager som følger av hovedtilstanden som skal vurderes og beregnes.

I tilfeller som dette notatet dreier seg om – dvs. i tilfeller *der tiltak er rettet mot plager som følger av hovedtilstanden* (og ikke har virkning på hovedtilstanden) - er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden – som skal vurderes og beregnes. Eksempel: Dersom en sykdom medfører smerte som følgeplage, bør et tiltak mot smerte tilordnes en alvorlighetsgrad som tilsvarer prognosetapet for smerten alene uavhengig av hovedtilstanden.

Disse føringene står i Retningslinjene for innsendelse av dokumentasjon for hurtige metodevurderinger av legemidler (2) utarbeidet av en tverretatlig arbeidsgruppe. I forarbeidet til retningslinjene framla arbeidsgruppen argumenter (se Vedlegg 2) for to alternativer i tilfeller med tiltak mot følgeplager:

- Alt. a): Det er den samlede alvorlighetsgraden av hovedtilstanden og følgeplager som skal vurderes og beregnes.
- Alt. b): Det er alvorlighetsgraden til følgeplagene alene som skal vurderes og beregnes.

Den tverretatlige arbeidsgruppen anbefalte alternativ b), men understreket at dette måtte følges opp med skjønnsmessige vurderinger. I Helse- og omsorgsdepartementet sitt høringsnotat for endringer i legemiddelforskriften ble alternativ b) foreslått (5)

Nå metodevurderes det flere saker hhv. i Nye metoder og for folketrygden der behandlingen ikke er rettet direkte mot hovedtilstanden, men mot følgeplager eller symptomer. For noen tilstander kan det være uklare overganger mellom hva som er selve sykdommen og hva som er følgeplager, eller hvor integrert hovedtilstand og følgeplager egentlig er. En «rigid» håndtering av «regelen» i retningslinjene kan derfor oppleves urimelig. Her kan det være aktuelt å bruke skjønnsmessige vurderinger og se hen til alvorlighetsgraden av både hovedtilstand (inklusive følgeplagene) og følgeplagene alene. Se Vedlegg 1 for eksempler.

Den tverretatlige arbeidsgruppa har på bakgrunn av dette utarbeidet et forslag til veiledende kriterier for bruk av skjønnsmessige vurderinger i slike saker. Disse kriteriene kan bidra til konsistent praksis i beslutninger om offentlig finansiering av legemidler.

2 Forslag

Den tverretatlige arbeidsgruppa foreslår følgende kriterier for bruk av skjønn i metodevurderinger av tiltak som retter seg mot plager som følger av hovedtilstanden (og ikke har virkning på hovedtilstanden):

1. **Hovedregel er som i retningslinjene (2):** I tilfeller der tiltak er rettet mot plager som følger av hovedtilstanden (og ikke har virkning på hovedtilstanden) er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden – som skal vurderes og beregnes.
2. **Unntak:** I tilfeller der kriteriene i tabellen under i stor grad er oppfylt, vurderes og beregnes også alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inklusive følgeplagene.
 - I metodevurderingsrapporten presenteres da både APT for følgeplagene alene og APT for hovedtilstanden inklusive følgeplagene – fulgt av en drøfting av unntakskriteriene (se tabellen under). Dette er dog betinget av at det foreligger data som gjør det mulig å gjøre de nødvendige beregningene.
 - I beslutning kan Beslutningsforum (for saker i Nye metoder) og Legemiddelverket (folketrygdsaker) skjønnsmessig vektlegge alvorlighetsgraden av hhv. følgeplagene og hovedtilstanden inklusive følgeplagene.

Veiledende kriterier for også å beregne/vurdere APT for hovedtilstand – ved tiltak rettet kun mot følgeplager

- | |
|---|
| 1. Det foreligger en sterk sammenheng mellom hovedtilstand og følgeplager. |
| 2. Følgeplagen er en spesifikk og ikke en vanlig forekommende tilstand eller følgeplage |
| 3. Indikasjon for legemiddelet er spesifikt knyttet (gjennom ordlyden i indikasjonen) til hovedtilstanden |
| 4. Virkemekanismen mot følgeplagen er spesifikk for pasienter med hovedtilstanden |

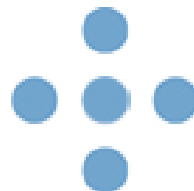
Se Vedlegg 1 for hvordan noen av kriteriene kan være aktuelle for saker som er til behandling nå i Nye metoder og for folketrygden.

Arbeidsgruppa vil understreke at en så langt har få saker å basere de veiledende kriteriene på. Arbeidsgruppen mener imidlertid at det er viktig å ta i bruk kriteriene nå, fordi dette kan bidra til konsistent praksis i beslutninger om offentlig finansiering av legemidler. Erfaring fra flere saker framover vil kunne gi grunnlag for forslag om eventuell justering av kriteriene, tillegg av andre kriterier og videre operasjonalisering.

Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
2. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
3. Forskrift om endring i legemiddelforskriften, blåreseptforskriften og forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek 2017 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2017-09-15-1408>].
4. Helse- og omsorgsdepartementet. Protokoll fra foretaksmøte i Helse Sør-Øst RHF. Krav og rammer m.v. for 2017. 2017 [Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/2c9d258153ac4aafb06c86822c56ff56/protokollhelsesorostrhf10012017.pdf>].
5. Helse- og omsorgsdepartementet. Høringsnotat til endringer i legemiddelforskriften 2017 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/endringer-i-legemiddelforskriften-og-blareseptforskriften-mv/id2550213/?expand=horingsnotater>].

Vedlegg 1; unntatt offentlighet iht off.lova § 14 og 23.1



Møtedato: 25. MAI 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 049-2020 ID 2019_107 Niraparib (Zejula®) til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2019_107 Niraparib (Zejula®) til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Niraparib (Zejula®) kan innføres til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.
2. Behandlingen kan tas i bruk fra 1. juli 2020, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: *Notat ID 2019_107 Niraparib (Zejula®) til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi, med vedlegg*

Notat

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

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13,1 ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off. lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1. ledd.

ID 2019_107 Niraparib (Zejula®) til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at niraparib (Zejula®) kan innføres til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Behandlingen kan tas i bruk fra 1. juli 2020, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet niraparib (Zejula®). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestilling *ID 2019_107 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GSK og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Ovarialkreft (eggstokk-kreft) er kreft som utgår fra cellene i eggstokkene. Betegnelsen ovarialkreft omfatter også kreft i eggleder og primær peritonealkreft (kreft i bukhinne). 55 % av svulstene er serøse, dvs. at de er væskedannende. Ovarialkreft er den vanligste gynekologiske kreftformen, og den 6. vanligste kreftform blant kvinner i Norge. Hvert år oppdages ca. 450 nye tilfeller. I Norge økte forekomsten fram mot midten av 1980-tallet, men har etter dette holdt seg nokså stabilt. Ovarialkreft ses hyppigere hos kvinner som ikke har født eller har født få barn. Mange barnefødsler og p-pillebruk beskytter. En andel av ovarialkreft (5-10 %) er arvelig, idet man i familier med ovarialkreft har funnet BRCA1- og BRCA2-genet. BRCA1 og BRCA2 er to gener som er involvert i genreparasjon, og mutasjoner i disse genene øker derfor risikoen for kreft. Kvinner med en familiehistorie med bryst- eller ovarialkreft og kjent BRCA-mutasjon har en kumulativ livstids risiko for å utvikle ovarialkreft på 40-50 % ved BRCA 1 og 20-30 % ved BRCA 2, sammenliknet med 2 % livstidsrisiko i den allmenne befolkningen. Gjennomsnittsalder er 59 år ved diagnosetidspunktet. Sykdommen gir lite plager i tidlige stadier. 60-70 prosent av pasientene har langt kommet sykdom med spredning utenfor eggstokkene når diagnosen stilles. Sykdomsstadium ved diagnose og mengden av resttumor etter kirurgi har størst betydning for prognosen. Sykdommen er høygradig dersom den er i FIGO¹ stadium III eller IV. Screening av friske kvinner er ikke aktuelt i dag, med unntak av kvinner med arvelig risiko for brystkreft og eggstokkreft.

Alvorlighet og prognosetap

Kreft i eggstokk, eggleder eller bukhinne er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med tilbakefall av platinafølsom BRCA-negativ ovarialkreft. Beregningene er gjort i innsendt modell, men med de forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. *Nærmere omtale finnes i metodevurderingsrapporten Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.* Legemiddelverket har beregnet at ovarialkreft for denne populasjonen behandlet med rutineovervåking har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene som er aktuelle for denne behandlingen er pasienter som har fått respons på sin andre behandling med platinabasert kjemoterapi etter tilbakefall på førstegangsbehandling. Denne metodevurderingen gjelder pasienter som ikke har en mutasjon i BRCA-genene, og det antas at det dreier seg om cirka 65 pasienter hvert år.

Vedlikeholdsbehandling av platinafølsom, BRCA-negativ ovarialkreft

Behandling med niraparib

Indikasjon

Niraparib er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. Denne metodevurderingen gjelder subgruppen av pasienter med BRCA-negativ sykdom.

¹ FIGO- The International Federation of Gynecology and Obstetrics

Virkningsmekanisme

Niraparib er en hemmer av poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i DNA-reparasjon. Niraparib-indusert cytotoxisitet kan involvere hemming av PARPs enzymatiske aktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød.

Dosering

Anbefalt dose er 300 mg daglig (tre 100 mg kapsler) tatt én gang daglig.

Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon.

Ved alvorlige bivirkninger anbefales det som regel å avbryte behandlingen i høyst 28 sammenhengende dager for å la pasienten restitueres fra bivirkningen, og deretter starte på nytt med samme dose. Vender bivirkningen tilbake, anbefales dosereduksjon.

Se nærmere omtale i rapporten, side 14.

Bivirkninger

I studien ENGOT-OV16 opplevde $\geq 10\%$ av pasientene som fikk niraparib som monoterapi følgende bivirkninger: kvalme, trombocytopeni, fatigue/asteni, anemi, konstipasjon, brekninger, magesmerter, nøytropeni, insomni, hodepine, nedsatt appetitt, nasofaryngitt, diaré, dyspné, hypertensjon, dyspepsi, ryggsmarter, svimmelhet, hoste, urinveisinfeksjon, artralgi, palpitasjoner og dysgeusi.

Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Primær behandling består av kirurgi, hvor formålet er å fjerne alt svulstvev. Ved avansert ovarialkreft (stadium II – IV) er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av kjemoterapi. Det tilstrebes ingen resttumor. Kjemoterapi bør startes så snart pasienten er restituert etter kirurgi. Platinabasert kjemoterapi er standard, og forskjellige regimer er i bruk. Standard kombinasjonsbehandling består av karboplatin og paklitaksel gitt som seks kurer med tre ukers intervall. Pasienter med sykdom i FIGO stadium IIIC og IV regnes som høyrisikopasienter. Handlingsprogrammet anbefaler at vedlikeholdsbehandling med bevacizumab over 12 – 15 måneder gis til en gruppe av disse, begrenset ved stadium IIIC med resttumor etter operasjon, samt stadium IV. For andre pasienter anbefales det ikke annen medikamentell behandling enn kjemoterapi.

Ved tilbakefall/residiv anbefales ny vurdering av om kirurgi er indisert. Kreften regnes som platinasensitiv dersom det har gått 6 måneder eller mer siden avsluttet platinabehandling. Gjentatt behandling med platinabasert kombinasjonskjemoterapi er da standarden. Det gis i dag ikke vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi til disse pasientene med platinafølsom ovarialkreft uten mutasjoner i BRCA-genene. I klinisk praksis følger man opp pasienten med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom, en såkalt «vente og se» -periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling.

Komparator

Niraparib monoterapi skal gis som vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi. Ifølge klinikere er ingen vedlikeholdsbehandling (altså rutineovervåking/«vent og se») det alternativet som i størst grad vil erstattes av niraparib i den aktuelle behandlingslinjen i norsk klinisk praksis. Dette samsvarer med hva GSK har valgt som komparator i sitt basecase.

Legemiddelverket mener derfor at relevant komparator for denne metodevurderingen er rutineovervåking.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Studien som ble sendt inn for å vise effekt av niraparib i denne populasjonen er den samme som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelsen. Niraparib fikk markedsføringstillatelse i november 2017. NOVA (PR-30-5011-C eller ENGOT-OV16) er en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie som sammenligner vedlikeholdsbehandling med niraparib med placebo hos pasienter med platinafølsom ovarialkreft. Pasienter med og uten BRCA-mutasjoner ble behandlet som to uavhengige kohorter. Pasientene ble randomisert uavhengig av hverandre til hver kohort. Den første pasienten ble inkludert i august 2013, og dataene i denne analysen ble hentet ut i mai 2016. Studien pågår fortsatt, og det er ventet en ny analyse i slutten av 2020.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den kliniske studien (NOVA) viser godt at niraparib forsinker progresjon av ovarialkreft hos de aktuelle pasientene. I den kliniske studien er ikke overlevelsedataene modne nok til at det er mulig å vurdere sammenlignbar overlevelse mellom niraparib og standardbehandling. GSK har derfor sendt inn en analyse hvor overlevelsesevinsten antas å være den samme som den observerte PFS-gevinsten i NOVA. Videre er overlevelse ved standardbehandling hentet fra en annen studie (Studie 19) for et liknende produkt (Lynparza) hos aktuelle pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket mener det i utgangspunktet er rimelig å anta at det er omtrent lik effekt mellom niraparib og olaparib, men at en antagelse om at forholdet mellom PFS-gevinsten og OS-gevinsten er likt er vanskelig å validere. Det er også utfordrende å akseptere dette konkrete forholdet mellom progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) på grunn av begrensede bevis fra litteraturen. Samtidig skyldes de umodne OS-dataene at pasientene lever lenge i studien, og ikke på grunn av utfordringer med studiedesignet. Legemiddelverket har ikke kunnet identifisere et bedre estimat, og velger derfor å legge firmaets antagelser til grunn. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at det i den innsendte analysen er svært stor usikkerhet knyttet til nytten.

Sikkerhet

De vanligste bivirkninger er reduksjon i røde og hvite blodceller, høyt blodtrykk, utmattelse, kvalme og oppkast. Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men det er svært stor usikkerhet knyttet til firmaets estimat for overlevelse.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte analysen baserer seg på en undergruppe (BRCA-negative pasienter) fra studien som lå til grunn for innvilget markedsføringstillatelse. Studien er direkte sammenlignende, og ingen vedlikeholdsbehandling («vent og se») er komparator. NOVA studien var dobbeltblindet, noe som reduserer faren for bias av subjektive endepunkter. Studien hadde uavhengige kohorter for BRCA-positive og BRCA-negative pasienter, og dataene ble vurdert separat. Endepunktene i studien vurderes som relevante og PFS er tilstrekkelige modne til å analysere. Data for OS er så umodne at det er vanskelig å vurdere effekten på OS basert på NOVA-studien. Dette gjør at dataene ikke er tilstrekkelig robuste til å inngå i analysen. Siden fraværet av modne OS-data skyldes at pasientene lever lenge, og ikke mangler ved studiedesignet, har Legemiddelverket valgt å godta et 1:1 forhold mellom PFS-gevinsten og OS-gevinsten samt overlevelsedata for rutineovervåking basert på eksterne data fra Studie 19 for olaparib i denne analysen, i påvente av modne OS data fra NOVA. Det er ventet en oppdatert analyse av NOVA-

studien i slutten av 2020. Denne analysen vil kunne gi bedre estimater for vurdering av overlevelse både for intervensjonsbehandling med niraparib og rutineovervåkning.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til GSK, bortsett fra følgende:

- Ekstrapolering av OS data for rutineovervåkings-armen fra Studie 19 baseres på BRCAwt (wild type) populasjonen i stedet for ITT populasjonen.
- Bruk av like nytteverdier for det samme helsestadiet uavhengig av behandlingsarm.
- Inkludering av nyttetap forbundet med kvalme.
- Oppdaterte maks AUP priser (uten mva).

Se omtale og tabeller side 6-7 i rapporten.

Merkostnad for niraparib sammenliknet med rutineovervåkning ved å bruke legemiddelets maksimal AUP) er:

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

970 000 NOK per vunnet leveår

De parameterne som er viktigst for IKER er: jun m

- Legemiddelkostnaden for niraparib (pris)
- Framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Forholdet mellom totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har vurdert budsjettkonsekvenser av å innføre behandling med niraparib for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at om lag 65 pasienter årlig vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med niraparib. Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 48 MNOK maks AUP inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dersom niraparib tar hele markedet og blir standard behandling, vil budsjettkonsekvensene være om lag 96 MNOK maks AUP inkl. mva i år fem.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER omtrent 1,2 millioner kr/QALY.

Legemiddelverket mener det er svært stor usikkerhet knyttet til estimatet for helsenytte, siden overlevelsesgevinsten er anslått å være den samme som PFS-gevinsten fra NOVA og overlevelse for standardbehandling ble hentet fra en studie for et annet virkestoff.

Pristilbud

GSK har 3.4.2020 etter prisforhandling gitt pristilbud, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 3. april 2020.*

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP	LIS-AUP inkl. mva
	<i>Zejula 1x56 kapsler 100 mg/kapsel</i>	71 703,20		
	<i>Zejula 1x84 kapsler 100 mg/kapsel</i>	107 536,70		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 300 mg (tre kapsler à 100 mg daglig) i henhold til SPC. Årskostnaden for Zejula er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP. Dosereduksjoner kan utføres basert på bivirkninger.

Absolutt prognosetap er beregnet til 15 QALY. Med tilbudt LIS-pris 3.4.2020 er kostnad pr vunnet QALY beregnet til [REDACTED] NOK.

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [REDACTED] MNOK LIS AUP inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. (Beregning gjort med LIS pris mottatt 3.4.2020). Dersom niraparib tar hele markedet og blir standard behandling vil budsjettkonsekvensene være om lag [REDACTED] MNOK LIS AUP inkl. mva i år fem.

Betydning for fremtidig anskaffelse

[REDACTED]

Anbefaling og konklusjon fra Sykehusinnkjøp

[REDACTED]

Anbefalinger om behandling i andre land

Temaet er ikke omtalt hos svenske *Nya terapier*.

I Danmark anbefalte *Medicinrådet* 30. januar 2019 ikke niraparib som mulig standardbehandling til pasienter uden BRCA1/2- mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi. *Medicinrådet* vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med niraparib sammenlignet med ingen behandling (placebo). *Medicinrådet* anbefaler, at pasienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi, som allerede er i behandling med niraparib, kan færdiggøre behandlingsperioden. *Medicinrådet* har besluttet, at der i 2019 udarbejdes en behandlingsvejledning for kræft i æggestokkene. Indtil der foreligger en behandlingsvejledning anbefaler *Medicinrådet*, at regionerne, under hensyntagen til den godkendte indikation og population, vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

NICE, Storbritannia anbefalte 4. juli 2018 bruk av niraparib til denne pasientgruppen som har BRCA-negativ kreft og har hatt to eller flere kurer med platinabasert kjemoterapi. (via Cancer Drugs Fund og ifølge betingelsene for managed access agreement) [Lenke til detaljert informasjon.](#)

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kreft i eggstokk, eggleder eller bukhinne er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Med tilbudt pris er denne behandlingen kostnadseffektiv, gitt det absolutte prognosetap som er beregnet til 15 QALY.

Fagdirektørene anbefaler at niraparib (Zejula®) kan innføres til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Ja, ID 2018_023 Olaparib (Lynparza®) monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ).

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

	Metode	Kommentar
1 1	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Handlingsprogrammet for gynekologisk kreft er ikke oppdatert siden 2016: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram
1 2	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 3. april 2020](#)
4. Lenke til rapport:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_107_Niraparib_Zejula_ov_ariekreft_metodevurdering_offentlig.pdf

NYE METODER

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

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

Oslo 28. april 2020

Sak til beslutning:

ID2019_107 Niraparib (Zejula) som vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_107 Niraparib (Zejula) som vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 27.04.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

www.helse-sorost.no

Logg ID 2019_107 Niraparib (Zejula®) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

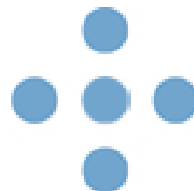
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	21.10.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	21.10.2019
Kontakt med produsent opprettet	21.04.2017
Dokumentasjon mottatt	17.09.2019
Start metodevurdering	17.09.2019
Fageksperter kontaktet første gang	20.02.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	22.09.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	07.04.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	27.04.2020
Dato mottatt i RHF-ene	28.04.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 07.02.2020, mottatt 11.02.2020
Dato for ny pris gitt	03.04.2020
Dato for prisnotat	03.04.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID 2019_107 Niraparib (Zejula®) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	203 dager, hvorav 4 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket 199 dager.

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



Møtedato: 25. MAI 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 050-2020 ID 2018_023 Olaparib (Lynparza®) monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2018_023 Olaparib (Lynparza®) monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Olaparib (Lynparza®) kan innføres som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ).
2. Behandlingen kan tas i bruk fra 25. mai 2020.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_023 Olaparib (Lynparza®) monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ), med vedlegg

Notat

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

Unntatt offentlighet: : Jf. off.lova § 13,1 ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off. lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1. ledd.

ID 2018_023 Olaparib (Lynparza®) monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at olaparib (Lynparza®) kan innføres som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ).

Behandlingen kan tas i bruk fra 25. mai 2020.

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

Denne metodevurderingen ble bestilt i Bestillerforum 23. april 2018 – sak 43-18 *Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) til behandling av kreft i eggstokk, eggleder og bukhinne.*

Både olaparib (Lynparza®) og niraparib (Zejula®) er PARP-hemmere¹ og har som indikasjon vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. Det er bestilt metodevurdering av begge legemidler for den aktuelle indikasjonen.

Innehaver av MT for olaparib (Lynparza), Astra Zeneca, har ikke levert dokumentasjon, og har bekreftet at de heller ikke vil gjøre det for denne indikasjon i løpet av 2020.

For Niraparib (Zejula®) er det levert dokumentasjon, og denne er ferdig metodevurdert (ID 2019_107). Det vises til sak 049-2020 i Beslutningsforums møte 25. mai 2020. ID 2019_107 Niraparib (Zejula®) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med

¹ PARP-hemmer – Hemmer av poly (ADP-ribose) polymerase

tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

I den saken brukes overlevelseshdata fra olaparib (Lynparza®) som dokumentasjonsgrunnlag i metodevurderingen for niraparib (Zejula®). Legemiddelverket mener dette foreløpig er den beste tilgjengelige observasjonen av total overlevelse (OS)- fordel for PARP-hemmere i aktuell populasjon. Det er derfor naturlig at de to sakene ID2019_107 og ID 2018_023 kommer til beslutning på samme tidspunkt.

Fra metodevarselet

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Eggstokkreft utgår fra cellene i eggstokkene, men betegnelsen omfatter også kreft i eggleder og bukhinnekreft. I Norge er eggstokkreft den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner. I 2016 var ifølge Kreftregisteret 4657 pasienter registrert med denne sykdommen. Forekomsten øker med alderen, og gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 59 år. 85-90 % av tilfellene har ukjent årsak, og omtrent 10-15 % av tilfellene skyldes en arvelig mutasjon i genene BRCA1 og 2 som gir økt kreftrisiko. 5-årsoverlevelse er i dag omtrent 44%, og sykdommen forårsaker rundt 240 dødsfall i Norge per år.

Dagens behandling

Dagens primærbehandling av eggstokkreft er vanligvis kirurgi med det formål å fjerne alt tumorvev og bestemme pasientens kreftstadium. Kreft i stadium I (begrenset til eggstokkene/egglederne) vil vanligvis ikke behøve behandling med cytostatika, mens pasienter i de øvrige kreftstadiene trenger etterfølgende cytostatikabehandling. Standardbehandling består vanligvis av en kombinasjon av karboplatin og paclitaxel, men andre cytostatika kan også være aktuelle. Behandling med bevacizumab tilbys i tillegg til standard kjemoterapi til pasienter med stadium IIIC med resttumor og alle i stadium IV. Ved tilbakefall/residiv anbefales ny vurdering av om kirurgi er indisert. Kreften regnes som platinasensitiv dersom det har gått seks måneder eller mer siden avsluttet platinabehandling. Gjentatt behandling med platinabasert kombinasjonskjemoterapi er da standarden. Det gis i dag ikke vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi til disse pasientene med platinafølsom ovarialkreft uten mutasjoner i BRCA-genene (såkalt BRCA villtype eller BRCA-negativ).

Aktuelt

I Bestillerforum 27. april 2020 sak 076-20 (ID 2019_107) ble Sykehusinnkjøp bedt om å utarbeide et prisnotat for ID2018_023 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft, slik at også denne saken kan tas til beslutning.

I saken framgår det: Det er brukt overlevelseshdata fra olaparib som dokumentasjonsgrunnlag i metodevurdering ID2019_107 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær periotonealkreft. I metodevurderingen sak ID 2019_107 Niraparib (Zejula) ble dokumentasjon med data fra annet virkestoff, olaparib, godtatt av Statens Legemiddelverk med følgende begrunnelse: Data fra niraparibs egen studie er for umodne til å kunne brukes direkte til ekstrapolering over lang tid. Fraværet av modne OS-data skyldes at pasientene lever lenge, og ikke mangler ved studiedesignet til niraparib. Både niraparib og olaparib er

PARP-hemmere. Studie 19 som undersøkte effekt og sikkerhet av olaparib sammenlignet med standardbehandling i en tilsvarende indikasjon, er foreløpig det beste tilgjengelige observasjonen av OS fordel for PARP-hemmere. Gitt likheten i virkningsmåten for de to PARP-hemmerne, studieutforming, pasientkarakteristika og innleverte indirekte sammenlignende dokumentasjon mellom de to legemidlene, aksepterer Statens Legemiddelverk at langtidsresultater fra olaparib kan brukes i modellen for niraparib armen. Kliniske eksperter som Statens Legemiddelverk har konferert i saken, støtter også dette.

Fra notatet fra Sykehusinnkjøp

I Beslutningsforum 27. april 2020 ble det besluttet at olaparib (Lynparza) kan innføres til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter fullført førstelinje platinabasert kjemoterapi.

I denne saken er den aktuelle pasientgruppen pasienter som skal ha vedlikeholdsbehandling ved tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft som ikke har mutasjon i BRCA-genet.

Astra Zeneca har 06.05.2020 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP	LIS-AUP inkl. mva
	Lynparaza tab 150 mg	27 754,60		
	Lynparaza tab 100 mg	27 754,60		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDAKTERT] NOK med tilbudt LIS-AUP.

Månedskostnaden er beregnet med dosering 300 mg (2 tabletter á 150 mg) to ganger daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Lynparza er om lag [REDAKTERT] NOK LIS-AUP. I henhold til SPC kan pasienten fortsette behandlingen inntil radiologisk progresjon av sykdommen, uakseptabel toksisitet oppstår eller i inntil to år dersom det ikke foreligger radiologiske tegn på sykdom etter to års behandling. Pasienter med påvist sykdom etter to år, som etter behandlende leges mening kan dra nytte av videre behandling, kan behandles utover to år.

I forbindelse med ID2019_107 Niraparib (Zejula) har GSK tilbudt en pris som tilsvarer en månedskostnad på [REDAKTERT] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 300 mg (tre kapsler á 100 mg daglig) i henhold til SPC. Årskostnaden for Zejula er om lag [REDAKTERT] NOK LIS-AUP. Dosereduksjoner kan utføres basert på bivirkninger. Anbefalte første dosereduksjon er fra tre kapsler daglig (300 mg) til to kapsler daglig (200 mg). Hvis ytterligere dosereduksjon er nødvendig, kan en andre dosereduksjon fra to kapsler daglig (200 mg) til én kapsel daglig (100 mg) gjøres.

I NOVA-studien (studien som ble sendt inn for å vise effekt av niraparib) startet alle pasientene med 300 mg daglig. Pasienter som fikk uakseptable bivirkninger kunne redusere dosen etter samme skjema som beskrevet i produktomtalen. De fleste pasientene (68,9 %) reduserte dosen på grunn av bivirkninger i løpet av studien. I studien gikk gjennomsnittlig dose per syklus ned de første 5 syklusene, før den nådde et platå. Legemiddelverket vurderer at doseringen, og reglene for reduksjon av dose i den kliniske studien tilsvarer det som er beskrevet i den godkjente preparatomtalen. Legemiddelverket antar at man i norsk klinisk praksis vil behandle BRCA-negative

pasienter i tråd med preparatomtalen til niraparib. Legemiddelverket godtok også doseintensiteten fra studien samt firmaets framskriving av behandlingsslengde.

Gitt likheten i virkningsmåten for de to PARP-hemmerne, studieutforming, pasientkarakteristika og innleverte indirekte sammenlignende dokumentasjon mellom de to legemidlene har Statens Legemiddelverk akseptert at langtidsresultater fra olaparib kan brukes i modellen for niraparib armen. Kliniske eksperter som Statens Legemiddelverk har konferert i saken, støtter også dette. [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

I metodevurderingen ID2019_107 niraparib har Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [REDACTED] MNOK LIS AUP inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dette scenariet innebærer at kun 50% av pasientene mottar behandling. Dersom niraparib tar hele markedet og blir standard behandling, vil budsjettkonsekvensene være om lag [REDACTED] MNOK LIS AUP inkl. mva i år fem.

Betydning for fremtidig anskaffelse

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kreft i eggstokk, eggleder eller bukhinne er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Innehaver av markedsføringstillatelse vil ikke levere dokumentasjon til denne metodevurderingen i løpet av 2020. Data for dette legemiddelet anvendes som dokumentasjon i metodevurderingen av PARP-hemmeren niraparib (Zejula). Legemiddelverket aksepterte at langtidsresultater for olaparib kunne brukes i modellen for niraparib. Denne saken omhandler samme pasientgruppe som saken om niraparib (Zejula). Det er ønskelig at begge disse sakene kommer til beslutning i samme møte i Beslutningsforum. Fagdirektørene anbefaler at olaparib (Lynparza®) kan innføres som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ).

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Metodevarsel Olaparib (Lynparza) til behandling av kreft i eggstokk, eggleder og bukhinne LM nr 24 2018 Oppdatert versjon 19.03.2018
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 7. mai 2020](#)
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft: Helsedirektoratet:
<https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/eggstokkreft-tubekreft-og-bukhinnekreft/>

NYE METODER

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

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

Oslo 11. mai 2020

Sak til beslutning:

ID2018_023: Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negative)

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_023: Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negative).

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.05.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

www.helse-sorost.no



Olaparib (Lynparza) til behandling av kreft i eggstokk, eggleder og bukhinne

Type metode: Legemiddel

Område i MedNytt: Gynekologi og fødsel; Kreft

Generisk navn: Olaparib

Handelsnavn: Lynparza

MT søker/innehaver: AstraZeneca AB

Synonymer virkestoff: AZD-2281; KU-0059436

Synonymer indikasjon:

ENG: Ovarian Neoplasms; Cancer of Ovary; Cancer of the Ovary; Ovarian Cancer; Ovary Cancer; Ovary Neoplasms; Fallopian Tube Neoplasms; Cancer of the Fallopian Tube; Fallopian Tube Cancer; Peritoneal Neoplasms; Peritoneal Carcinomatosis; Peritoneal Surface Malignancy

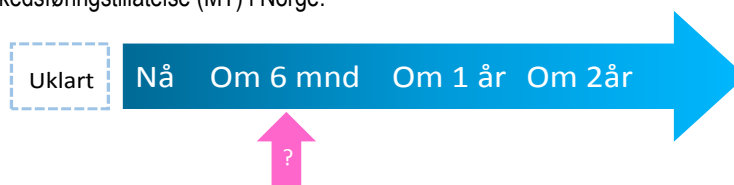
NO: Svulster i eggstokkene; Eggstokksvulster; Neoplasmer i eggstokkene; Ovarialneoplasmer; Ovariesvulster; Kreft i eggstokkene; Eggstokkreft; Ovarialkreft;

Svulster i eggleder; Neoplasmer i eggleder; Tumorer i eggleder; Egglederkreft; Bukhinnesvulster; Bukhinneoplasmer; Bukhinnetumorer;

Peritonealneoplasmer; Peritonealsvulster; Peritonealtumorer; Peritoneumneoplasmer; Peritoneumsvulster; Peritoneumtumorer

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse, samt en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men har nylig blitt godkjent av det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er godkjent i USA.

Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Forventet finansierungsordning

- | | |
|------------------|-------------------------------------|
| Sykehus | ☒ |
| Blå resept | ☐ |
| Egenfinansiering | ☐ |
| Usikkert | ☐ |

Beskrivelse av den nye metoden

Olaparib er et kjemisk stoff som utøver effekt ved å hemme enzymet poly ADP-ribose polymerase (PARP) (2). PARP er en familie med proteiner som er involvert i mange celfunksjoner, inkludert DNA-reparasjon. Kreftceller med defekt i det homologe rekombinante reparasjonssystemet (HRD), er vist å være spesielt følsomme for legemidler som hemmer PARP.

Lynparza ble godkjent av EMA i 2014 som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi (2). Den nye metoden omfatter bruk av tabletter (ny styrke) i motsetning til tidligere kapsler og bruk uavhengig av BRCA-status(3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Eggstokkreft utgår fra cellene i eggstokkene, men betegnelsen omfatter også kreft i eggleder og bukhinnekreft. I Norge er eggstokkreft den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner og i 2016 var ifølge Kreftregisteret 4657 pasienter registrert med denne sykdommen (4, 5). Forekomsten øker med alderen og gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 59 år (4). 85-90 % av tilfellene har ukjent årsak, og omtrent 10-15 % av tilfellene skyldes en arvelig mutasjon i genene BRCA1 og 2 som gir økt kreftrisiko. 5-årsoverlevelse er i dag omtrent 44%, og sykdommen forårsaker rundt 240 dødsfall i Norge per år (6).

Dagens behandling

Dagens primærbehandling av eggstokkreft er vanligvis kirurgi med det formål å fjerne alt tumorvev og bestemme pasientens kreftstadium (4). Kreft i stadium I (begrenset til eggstokkene/egglederne) vil vanligvis ikke behøve behandling med cytostatika, mens pasienter i de øvrige kreftstadiene trenger etterfølgende cytostatikabehandling. Standardbehandling består vanligvis av

en kombinasjon av karboplatin og paclitaxel, men andre cytostatika kan også være aktuelle (6,7). Behandling med bevacizumab tilbys i tillegg til standard kjemoterapi til pasienter med stadium IIIC med resttumor og alle i stadium IV (7).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon: se Nye metoder [ID2014_039](#).

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff: se Nye metoder [ID2017_059](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (8,9,10).

Metodevarsler

Det foreligger ett norsk metodevarsel om virkestoffet men med en annen indikasjon: se Nye metoder [ID2014_039](#).

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (3).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Voksne kvinner med eggstokkreft og uten BRCA mutasjon (N=250)	Olaparib (300 mg oralt to ganger daglig)	ingen	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT03402841 , fase 3	Okt, 2020
Voksne kvinner med eggstokkreft og mutasjon i BRCA1/2 (N=295)	Olaparib (300 mg oralt to ganger daglig)	Placebo tabletter, 300 mg to ganger daglig	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT01874353 , fase 3	Mai, 2021, Publiserte data foreligger
Voksne kvinner med eggstokkreft (N=326)	Olaparib (400 mg to ganger daglig)	Placebo, 400 mg to ganger daglig	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT00753545 , fase 2	Fullført Des, 2017, Publiserte data foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

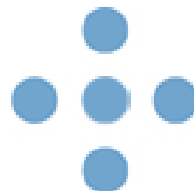
1. Lynparza: Orphan designation, European Medicines Agency. Hentet 26. februar 2018, fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000320.js&mid=WC0b01ac058001d12b
2. Lynparza: European public assessment report, European Medicines Agency. Hentet 26. februar 2018 fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Olaparib. (02. februar 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 06. februar 2018 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/olaparib/>
4. Onkologisk oppslagsverk: oncolex. Hentet 26. februar fra: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex>
5. Cancer in Norway 2016, Kreftregisteret. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>

6. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft.* (2016). Helsedirektoratet. Hentet 26. februar fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-gynekologisk-kreft>
7. *Ovarialcancer.* Norsk legemiddelhåndbok. Hentet 26. februar fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4216?expand=1>
8. Ledermann JA, et al (2016). Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 17(11):1579-1589.
9. Francis J, et al. (2017). Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 24(6):e540-e546.
10. Pujade-Lauraine E, et al (2017) Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18(9):1274-1284.

Dato for første publisering	19.03.2018
Siste oppdatering	19.03.2018

Om metodevarslingsfunksjonen

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



Møtedato: 25. MAI 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 051-2020 ID 2017_095 Kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura (aTTP)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2017_095 Kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura (aTTP) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Kaplasizumab (Cablivi®)* innføres ikke til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura (aTTP).
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til størrelsen på den dokumenterte effekt, og prisen er alt for høy.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2017_095 Kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura (aTTP), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. mai 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13,1 ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og §§ 15, 2. ledd og 23, 1. ledd.

ID 2017_095 Kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura (aTTP)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at kaplasizumab (Cablivi®) ikke innføres til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura (aTTP).

Det er betydelig usikkerhet knyttet til størrelsen på den dokumenterte effekt, og prisen er alt for høy.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering av legemiddelet kaplasizumab (Cablivi®). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Cablivi i henhold til bestilling *ID2017_095 Kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Sanofi/Ablynx og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) er en svært sjelden, potensielt livstruende autoimmun blodsykdom. Den rammer vanligvis voksne i aldersgruppen 20–50 år, og forekommer noe hyppigere blant kvinner. Sykdommen kan forekomme i både medfødt (cTTP) og ervervet (aTTP) form, hvor sistnevnte utgjør rundt 95 % av alle tilfellene av TTP. TTP er en tilstand som kjennetegnes av lavt innhold av blodplater i blodet (trombocytopeni), lav blodprosent (anemi) som følge av ødeleggelse av de røde blodlegemene (hemolyse) og utbredte små blodpropper (trombose) som inneholder mye blodplater. TTP skyldes nedsatt mengde av enzymet ADAMTS13, et enzym som er involvert i omdanning av et protein kalt ultrastore von Willebrand faktor multimerer (ULvWF) til mindre proteinbiter som er involvert i dannelsen av plateplugger hvis det har gått hull på en blodåre ved en skade. Pasienter med cTTP har en medfødt genfeil

som fører til at produksjonen av ADAMTS13 er sterkt redusert. Hos pasienter med aTTP er årsaken vanligvis at de har utviklet antistoffer mot ADAMTS13. Endelig diagnostikk av TTP gjøres derfor ved å måle nivået av ADAMTS13 i plasma. Hvis nivået er under 5–10 % av normal mengde, bekreftes diagnosen. Lave nivåer av ADAMTS13 fører til at pasienten har høye nivåer av ULvWF sirkulerende i blodet, som vil binde opp blodplater og danne blodpropper mange steder rundt i sirkulasjonssystemet. Dette kan hindre blodtilførsel til organer i kroppen, og symptomene pasienten opplever vil avhenge av hvilke organer som er angrepet av blodproppene. Organdysfunksjon kan oppstå blant annet i hjerne, hjerte og nyre, og kan resultere i akutte tromboemboliske hendelser (hjerneslag, hjerteinfarkt, venetrombose) og tidlig død. TTP kan være vanskelig å diagnostisere på grunn av stor variasjon i sykdomsbildet fra pasient til pasient, og at de vanligste symptomene pasienten først opplever er uspesifikke (magesmerter, kvalme, brekninger, følelse av tretthet). Sykdommen har vanligvis et akutt sykdomsforløp, men rundt 25 % av pasientene har hatt symptomer i flere uker før diagnosen stilles.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med aTTP. *Nærmere omtale finnes i metodevurderingsrapporten, Appendiks 3.*

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på mellom ca. 1,5 og 2,0 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) er en svært sjelden sykdom, med en rapportert årlig insidens på mellom ett og 11 tilfeller per million mennesker. I den innsendte dokumentasjonen estimerer Sanofi/Ablynx at det tilkommer seks nye tilfeller av aTTP i Norge hvert år. Legemiddelverket har ikke identifisert epidemiologiske studier som undersøker prevalens eller insidens av sykdommen i Norge, og har ikke hatt tilgang på norske kliniske eksperter som kan validere dette estimatet.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Målet med behandling av den akutte tilstanden er å oppnå helbredelse. Hos pasienter med den kronisk tilbakevendende formen av sykdommen er behandlingsmålet å få kontroll over sykdommen. Dagens behandling av pasienter som opplever en episode med aTTP består av rensing av blodet ved såkalt plasmaferese. Pasientens plasma blir da skiftet ut med plasma fra en blodbank (plasmautskifting – PEX). PEX vil pågå daglig inntil man får kontroll over sykdommen, det vil si til blodplateantallet normaliseres og andre tegn på sykdomsaktivitet opphører. Sykdommen vil ofte vende tilbake dersom det ikke gjøres noe for å stoppe produksjonen av antistoffer mot ADAMTS13. Hos de fleste pasienter vil det derfor være aktuelt å starte med kraftig immunsupprimerende behandling. Denne behandlingen består vanligvis av kortikosteroider med eventuelt tillegg av andre immundepende legemidler. Denne behandlingen gir ofte gode muligheter for at sykdommen er under varig kontroll og ikke vil vende tilbake.

Pasientene vil i tillegg få støttebehandling med legemidler som hindrer dannelsen av blodpropp, såkalte platehemmere, som for eksempel acetylsalisylsyre eller dipyridamol. Hvis pasienten ikke blir bedre med PEX, eller hvis sykdommen vender raskt tilbake, kan det være aktuelt å kirurgisk fjerne pasientens milt (splenektomi). Ubehandlet er forløpet ved TTP vanligvis rask forverring med dødelig utgang. Med adekvat behandling vil

nærmere 90 % av pasientene helbredes, og også eventuelle oppståtte hjerneskader kan gå tilbake.

Behandling med kaplasizumab

Indikasjon

Behandling av voksne som opplever en episode av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP), i tillegg til plasmautskiftning og immunsuppresjon.

Virkningsmekanisme

Kaplasizumab er et humanisert bivalent nanoantistoff som bindes målrettet mot A1-domenet til von Willebrands faktor, og hemmer interaksjonen mellom von Willebrands faktor og blodplater. Kaplasizumab forhindrer dermed den ultrastore von Willebrands faktor-medierte blodplateadhesjonen som er karakteristisk for aTTP.

Dosering

Første dose: intravenøs injeksjon med 10 mg kaplasizumab før plasmautskiftning. Påfølgende doser: Daglig subkutan administrering av 10 mg kaplasizumab etter hver fullførte plasmautskiftning i hele perioden med daglige plasmautskiftning. Deretter daglig subkutan injeksjon av 10 mg kaplasizumab i 30 dager etter at den daglige behandlingen med plasmautskiftning er avsluttet. Dersom det er tegn på vedvarende immunologisk sykdom ved slutten av denne perioden, anbefales det å optimalisere immunsuppresjonsregimet og fortsette daglig subkutan administrering av 10 mg kaplasizumab inntil tegn på underliggende immunologisk sykdom er bedret (f.eks. vedvarende normalisering av ADAMTS13-aktivitetsnivå).

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med kaplasizumab inkluderer neseblødning, hodepine, fatigue, elveblest og blødning fra tannkjøttet.

Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er Standard of Care (SoC), bestående av PEX i kombinasjon med immunsupprimerende behandling.

Effektdokumentasjon

Effekten av kaplasizumab i kombinasjon med standardbehandling (SoC), bestående av PEX og immunsuppresjon, til behandling av voksne pasienter som opplever en episode av aTTP, er dokumentert gjennom den dobbelt-blindede, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studien HERCULES, hvor behandling med kaplasizumab + SoC ble sammenlignet med SoC alene. Resultater fra studien viste at tilleggsbehandling med kaplasizumab resulterte i statistisk signifikant kortere tid til normalisering av blodplatetall sammenlignet med SoC alene ($p=0,01$). Det ble også demonstrert statistisk signifikant bedre utfall i et komposittendepunkt bestående av aTTP-relatert død, tilbakefall av aTTP eller en stor tromboembolisk hendelse ($p<0,001$). Dette resultatet var i all hovedsak drevet av at det var en betydelig lavere andel pasienter i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen som opplevde tilbakefall av aTTP i behandlingsperioden i HERCULES. HERCULES hadde et studiedesign som gjør det utfordrende å estimere størrelsen på den relative effektgevinsten ved behandling med kaplasizumab sammenlignet med SoC alene, ettersom alle pasienter i begge studiearmen som opplevde tidlige tilbakefall av aTTP ble byttet til åpen behandling med kaplasizumab + SoC. Hvilken innvirkning, om noen, dette har hatt for resultatene i

placeboarmen i studien er ikke kjent. Det eksisterer ikke statistiske metoder for å justere for overkrysning i studier med denne typen design eller utfallsmål.

Sanofi/Ablynx argumenterer for at de observerte resultatene fra komparatorarmen i HERCULES var betydelig bedre enn det som observeres i klinisk praksis. De har på bakgrunn av dette valgt å erstatte de observerte resultatene fra placeboarmen i HERCULES med «Real World Evidence» de selv har innhentet, og samtidig justere effektestimatene i kaplasizumab-armen basert på observert relativ risiko mellom studiearmene. Blant effektvariablene i den helseøkonomiske modellen er det for alle formål kun sannsynligheten for aTTP-relatert død som er av vesentlig betydning for resultatet av analysen. For denne variabelen har Sanofi/Ablynx mer enn tredoblet den absolutte effektforskjellen mellom behandlingene fra det som ble observert i HERCULES.

Legemiddelverket har valgt å bruke kun de observerte utfallene fra begge studiearmene i HERCULES til å modellere effekten av behandlingene i sin hovedanalyse, inkludert hendelser som forekom i intervensjonsarmen i studien som Sanofi/Ablynx har valgt å utelate i sitt base case, dvs. tilbakefall av aTTP og aTTP-relaterte dødsfall som forekom etter selve behandlingsperioden i studien.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene blant pasientene i kaplasizumab-armen i HERCULES var blødning fra slimhinnene i tannkjøttet og nese, hodepine, elveblest, feber og fatigue. Blødningsrelaterte bivirkninger ble observert hos 65 % av pasientene i kaplasizumab-armen og 48 % av pasientene i placeboarmen. Ved de fleste av disse hendelsene var det ikke behov for intervensjon. Alvorlige blødningshendelser forekom hos åtte pasienter i kaplasizumab-armen og én pasient i placeboarmen.

Legemiddelverket mener at generell effekt og sikkerhet ved behandling med kaplasizumab i kombinasjon med SoC er tilstrekkelig dokumentert, men at det er en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til størrelsen på den relative effektgevinsten ved kaplasizumab + SoC sammenlignet med SoC alene.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Sanofi/Ablynx, bortsett fra endringer i enkelte parametre, *se side 7 i metodevurderingsrapporten*. Den viktigste endringen i parametre var knyttet til aTTP-relatert dødelighet. Der antok Sanofi/Ablynx i sin base case analyse 0% risiko for aTTP-relatert død i kaplasizumab-armen, samtidig som dødeligheten i komparatorarmen var betydelig oppjustert i forhold til det som ble observert i HERCULES.

Legemiddelverket har ikke fått innspill fra klinikere i denne metodevurderingen. Det er derfor vanskelig å vurdere om alder i HERCULES-studien er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har derfor valgt å også presentere kostnad per QALY som et intervall der gjennomsnittsalder for pasientene antas å ligge mellom 40 og 50 år. Dette medfører at merkostnad per vunnet QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse antas å ligge i et intervall på mellom ca. 3 170 000 og ca. 3 650 000 NOK per QALY.

Sanofi/Ablynx base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i *tabell 3, side 7 i rapporten*.

Sensitivitetsanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene: - Legemiddelkostnaden for kaplasizumab
- Sannsynlighet for aTTP-relatert dødelighet
- Startalder i modellen

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk kaplasizumab ved behandling av aTTP vil være cirka 13 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. En eventuell innføring av kaplasizumab vil kunne medføre besparelser for spesialisthelsetjenesten i form av lavere forbruk av blodposer. Basert på Sanofi/Ablynx sine beregninger vil denne besparelsen være i størrelsesorden cirka 500 000 NOK per år.

Legemiddelverkets vurdering

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket beregnet en merkostnad per vunne QALY på mellom ca. 3 170 000 og ca. 3 650 000 NOK per QALY ved behandling med kaplasizumab + SoC sammenlignet med SoC alene. Legemiddelverket vurderer at det er en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke hatt tilgang på norske kliniske eksperter i denne metodevurderingen, og det er derfor utfordrende å blant annet validere modelleringen av SoC og andre kostnader som inngår i modellen, og å vurdere i hvilken grad pasientpopulasjonen i HERCULES er representative for den aktuelle norske pasientpopulasjonen. Ytterligere usikkerhet kommer som følge av at nyttevektene som inngår i modellen, ikke er hentet direkte fra studiepopulasjonen, men er basert på data fra litteraturen hentet fra andre sykdomsgrupper. Legemiddelverket har imidlertid utført sensitivitetsanalyser som viser at resultatet av analysen i vesentlig grad er drevet av den relative effektgevinsten med hensyn til forebygging av aTTP-relatert død, og selv små justeringer i denne variabelen gir betydelige utslag på resultatet. Det er en betydelig grad av usikkerhet knyttet til størrelsen på overlevelsesgevinsten ved behandling med kaplasizumab sammenlignet med SoC alene, i hovedsak som følge av studiedesignet i HERCULES. Legemiddelverket har derfor også gjort en scenarioanalyse, hvor dødeligheten i komparatorarmen er basert på en studie som blant annet kartla dødelighet ved over 8 000 sykehusinnleggelser som følge av TTP i USA i perioden 2007– 2012. I dette scenarioet har Legemiddelverket samtidig justert dødeligheten i intervensjonsarmen i modellen etter relativ risiko for dette utfallet fra HERCULES. Dette scenarioet resulterer i en vesentlig lavere inkrementell kostnadseffektivitetsratio enn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket kan ikke utelukke at dette scenarioet gir et mer representativt bilde av den reelle relative effektforskjellen mellom behandlingene, men Legemiddelverket erkjenner at det er noe spekulativt å uten videre benytte effektdata fra en ekstern kilde i den helseøkonomiske analysen.

Pristilbud

Leverandør har levert flere pristilbud, det siste 1. april 2020, se *notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 6. april 2020*.

Astra Zeneca har 06.05.2020 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP	LIS-AUP inkl. mva
039371	Cabliivi (kaplasizumab) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning 10mg, 1 sett	44 114,90		

Ved vurderingene av kostnadene forbundet med kaplasizumab

Det er noe variasjon i antall doser, men generelt kan en si at pasienten får en dose kaplasizumab, intravenøst, deretter behandling under pågående plasmautskifting (PEX) og påfølgende 30 doser kaplasizumab etter PEX. Behandlingen kan forlenges dersom det er tegn på vedvarende immunologisk sykdom ved slutten av nevnte periode. I kostnadsutregningen har Legemiddelverket har godtatt leverandørs base case der det i snitt er brukt 37,2 og 37,8 doser (startbehandling og behandling ved tilbakefall).

Dette gir følgende gjennomsnittskostnad per behandlingsregime for en pasient som ikke har tilbakefall, i LIS-AUP inkludert MVA: NOK

For en pasient med tilbakefall vil en få følgende gjennomsnittskostnad per behandlingsregime, i LIS-AUP inkludert MVA: NOK

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke fått validert alderssammensetningen i pasientpopulasjonen. I tabellen nedenfor er det derfor oppgitt intervall for kostnadseffektivitet med LIS-pris.

Pris	Meirkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP utan mva.	3 170 000 – 3 650 000
LIS pris motteke 1. april 2020	

Budsjettkonsekvenser

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Same pasientpopulasjon som Legemiddelverket: 13 mNOK Ved 10 pasientar: 21,04 mNOK
LIS pris mottatt 1. april 2020 inkl mva	

Anbefalinger om behandling i andre land

I Sverige er en helseøkonomisk vurdering ikke ferdigstilt. I mellomtiden har NT-rådet 09.06.2019 gitt følgende anbefaling:

«NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att avvakta med användning av Cablivi till dess att NT-rådet har genomfört en sammanvägd bedömning av behandlingens värde utifrån den etiska plattformen för prioritering

- att i undantagsfall överväga behandling av patienter med akut livshotande tillstånd som fått behandling med plasmaferes, kortikosteroider, rituximab samt behandling mot eventuellt bakomliggande sjukdom

- vid refraktär sjukdom som inte förbättras med intensifierad immunsuppression.
- vid klinisk eller laboratoriemässig försämring under pågående plasmaferes och med fortsatt låga ADAMTS13 nivåer < 10%

Det er ingen omtale av dette legemiddelet hos Medicinrådet i Danmark.
NICE, Storbritannia: Metodevurdering pågår.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) er en svært sjelden, potensielt livstruende autoimmun blodsykdom. Ubehandlet er forløpet ved TTP vanligvis rask forverring med dødelig utgang. Med adekvat behandling vil nærmere 90 % av pasientene helbredes, og også eventuelle oppståtte hjerneskader kan gå tilbake. Gjeldende behandling er plasmaferese i kombinasjon med immunsupprimerende behandling.

Det er stor usikkerhet knyttet til størrelsen på effektgevinsten ved behandling med kaplasizumab sammenlignet med dagens standardbehandling av pasienter med aTTP. Den viktigste usikkerheten er knyttet til i hvilken grad behandling med kaplasizumab forhindrer aTTP-relatert død sammenlignet med standardbehandling. Behandling med kaplasizumab har i tillegg svært høy kostnad. Behandling med kaplasizumab (Cablivi) er ikke kostnadseffektiv, gitt det absolutte prognosetap som er beregnet til mellom 1,5 og 2 QALY. Fagdirektørene anbefaler at kaplasizumab (Cablivi®) ikke innføres til behandling av ervervet trombocytopenisk purpura (aTTP).

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å	Ja

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

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering

3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 6. april 2020](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Kaplasizumab%20\(Cablivi\)_ID2017_095\)%20-%20hurtig%20metodevurdering-%20offentlig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Kaplasizumab%20(Cablivi)_ID2017_095)%20-%20hurtig%20metodevurdering-%20offentlig.pdf)

NYE METODER

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

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

Oslo 22. april 2020

Sak til beslutning:

ID2017_095 Kaplacizumab (Cablivi) til behandling av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2017_095 Kaplacizumab (Cablivi) til behandling av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 22.04.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

www.helse-sorost.no

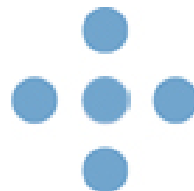
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.10.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	20.11.2017
Kontakt med produsent opprettet	25.10.2017
Dokumentasjon mottatt	23.05.2019
Start metodevurdering	23.05.2019
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	25.10.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	18.12.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	22.04.2020
Dato mottatt i RHF-ene	22.04.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 17.10.2019, mottatt 22.11.2019
Dato for ny pris gitt	Flere pristilbud, siste gitt 01.04.2020
Dato for prisnotat	06.04.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	209 dager, hvorav 55 dager i påvente av ytterligere opplysninger og kommentarer fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 154 dager.
---	---

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



Møtedato: 25. MAI 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 052-2020 ID2019_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID2019_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Bruken av *rituksimab* til behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS) kan videreføres.
2. Pasientene skal informeres om at behandling av *rituksimab* ved PPMS gis utenfor godkjent indikasjon, årsaken til dette og hva det innebærer.
3. Behandling med *rituksimab* skal registreres i Norsk MS-register.
4. *Ocrelizumab (Ocrevus)* innføres ikke til behandling av PPMS.
5. Det foreligger ikke dokumentasjon for at effekten av *ocrelizumab* er større enn ved bruk av *rituksimab*. Sammenlignet med *rituksimab* er behandling med *ocrelizumab* ikke kostnadseffektiv.
6. Bruken av *fingolimod (Gilenya)* begrenses til kun pasienter som allerede behandles med dette legemiddelet. Det skal ikke startes ny behandling med dette legemiddelet.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS)*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. mai 2020

Unntatt offentlighet:

ID2019_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at bruken av rituksimab til behandling av PPMS kan videreføres.

Pasientene skal informeres om at behandling av rituksimab ved PPMS gis utenfor godkjent indikasjon, årsaken til dette og hva det innebærer.

Behandling med rituksimab skal registreres i Norsk MS-register.

Fagdirektørene anbefaler at ocrelizumab (Ocrevus) ikke innføres til behandling av PPMS.

Det foreligger ikke dokumentasjon for at effekten av ocrelizumab er større enn ved bruk av rituksimab. Sammenlignet med rituksimab er behandling med ocrelizumab ikke kostnadseffektiv.

Fagdirektørene anbefaler at bruken av fingolimod (Gilenya) begrenses til kun pasienter som allerede behandles med dette legemiddelet. Det skal ikke startes ny behandling med dette legemiddelet.

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

Bakgrunn.

I møte i Bestillerforum 23. april 2018 ble det i sak 35-18 besluttet følgende: [se referat](#). Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera), til bruk ved multippel sklerose (MS) (ID 2018_004). Det vises også til *Beslutning om unntak på gruppenivå for behandling med rituksimab ved multippel sklerose (MS)*, datert 25. juni 2018. [Se her](#).

I møte i Bestillerforum 28. januar 2019, sak 12-19, ble det besluttet å dele oppdraget i to - en fullstendig metodevurdering for hver av indikasjonene RRMS¹ og PPMS².

ID2018_004_Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab til bruk ved relapserende-remitterende MS (RRMS).

ID2019_018_Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab til bruk ved primær-progressiv MS (PPMS)

Folkehelseinstituttet la frem tre forslag til intervensjoner det er mulig å se på for PPMS.

- 1) Rituximab og det eneste legemiddelet med markedsføringstillatelse (MT) for PPMS, dvs ocrelizumab
- 2) Rituximab, de to andre legemidlene (med MT for RRMS) som blir brukt på PPMS pasienter i Norge, dvs cladribin og alemtuzumab, og i tillegg ocrelizumab
- 3) Rituximab og de legemidlene (med MT for RRMS) det er gjort studier på, dvs cladribine, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, glatiramer acetate og ocrelizumab

Det ble besluttet å dele oppdraget i to - en fullstendig metodevurdering for hver av indikasjonene RRMS og PPMS. Intervensjonen som skal undersøkes er: rituksimab og de legemidlene (med MT for RRMS) det er gjort studier på, det vil si cladribine, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, glatiramer acetate og ocrelizumab. [Lenke til saksdokumenter](#) til sak 12-19.

I beslutningen om unntak ble følgende anført: *Rituksimab har i lengre tid vært i bruk på andre indikasjoner, og det er omfattende dokumentert erfaring for bruk ved MS i svensk kvalitetsregister. Metoden har med den kunnskapen som nå er tilgjengelig vist at den er nyttig, den er mindre kostbar enn andre alternativ, og den har så langt man vet ikke større bivirkninger eller risiko enn de behandlingene som er i bruk.*

Rituksimab brukes for MS-behandling i Norge selv om det ikke har markedsføringstillatelse for dette. Etter at gruppeunntaket ble innført, er bruken av rituksimab utstrakt i de fleste helseforetak i Norge. Det er variasjon mellom helseforetakene i bruken av rituksimab.

For RRMS har rituksimab effekt på linje med andre effektive MS-legemidler, og har i tillegg en gunstig bivirkningsprofil og en svært lav seponeringsrate. Sammen med en svært lav årskostnad gjør dette at rituksimab, ifølge FHI, er det klart mest kostnadseffektive behandlingsalternativet blant alle MS-legemidlene.

Den fullstendige metodevurderingen ID2018_004_Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab til bruk ved relapserende-remitterende MS (RRMS) ble behandlet i tre saker i Beslutningsforum, sakene 118,119 og 120-2019, se lenke til [saksdokumenter](#) og [protokoll](#).

ID2018_004 var en fullstendig metodevurdering for indikasjonen RRMS og hadde også en helseøkonomisk evaluering. Juridiske problemstillinger knyttet til bruk av rituksimab til off-labelbehandling av MS når det finnes et meget likt preparat (okrelizumab) med markedsføringstillatelse for denne behandlingen, er omtalt i metodevurderingen, og i sak 118-2019 i Beslutningsforum.

¹ RRMS - relapserende remitterende multipel sklerose

² PPMS – primær progressiv multipel sklerose

Anskaffelse av rituksimab

Rituksimab anskaffes av LIS gjennom en åpen anbudskonkurranse. Da rituksimab brukes på ulike indikasjoner innenfor ulike terapiområder, har LIS valgt å konkurranseutsette all bruk av rituksimab i én og samme konkurranse, med én vinner. Tilbakemeldinger fra LIS er at prisene for rituksimab synker ytterligere i kommende avtaleperiode. Resultater fra denne konkurransen er synliggjort og rangert i LIS 2007 onkologi anbudet og LIS 2006 TNFBIO anbudet. For LIS 2005 MS er det planlagt å kun synliggjøre prisene på rituksimab, men ikke rangere disse mot de andre MS-legemidlene. Dette betyr at sykehusene ikke vil instruere klinikere i å bruke rituksimab fremfor et annet MS-legemiddel.

ID2019_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippelsklerose (PPMS)

Målet med denne metodevurderingen - *ID2019_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippelsklerose (PPMS)* var å vurdere klinisk effekt og kostnadseffektivitet av de sykdomsbegrensende legemidlene til behandling av PPMS.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Multippel sklerose (MS) er en kronisk immunmediert sykdom som forårsaker demyelinisering i sentralnervesystemet (CNS), i hjernen og ryggmargen. Sykdommen består av relapserende og progressive fenotyper som tradisjonelt er klassifisert som relapserende –remitterende (RRMS), og primær progressiv (PPMS) eller sekundær progressiv (SPMS).

Mens RRMS er karakterisert av perioder med nevrologisk forverring fulgt av delvis eller fullstendig bedring (remisjon), uten progresjon mellom attackene, er PPMS karakterisert ved en gradvis sykdomsprogresjon fra starten av. Rådende syn er at PPMS er del av et spektrum av progressiv MS, og at forskjellen mellom fenotypene er relativ heller enn absolutt. For å bedre fastslå den pågående sykdomsprosess kan alle fenotyper av MS karakteriseres med hensyn til sykdomsaktivitet (aktiv eller inaktiv), og utvikling av funksjonsnedsettelse. Pasienter med aktiv inflammatorisk sykdom er mulige kandidater for behandling.

Årsak

Årsaken til MS er ukjent. Mulige risikofaktorer som er identifisert er både genetiske faktorer og miljøfaktorer, inkludert geografi/breddegrad, vitamin D, virusinfeksjon og røyking. Det er ukjent om risikofaktorene er de samme for ulike typer MS.

Pasientgrunnlag i Norge

Prevalensen av MS i Norge økte jevnt fram til 2012-2013, til over 200 per 100,000 personer. Nyere estimerer varierer. En publikasjon i Lancet fra 2019 rapporterte at prevalensen for MS i Norge i 2016 var 144 per 100 000 personer. En posterpresentasjon påECTRIMS³ konferansen i 2019 viste en MS-prevalens i Norge på 235 per 100 000 persons (basert på tall fra to norske fylker). Norge anses fortsatt å være et høy-risiko område for MS. Den høye prevalensen kan forklares ved høy insidens, tidligere diagnose og lenger overlevelse på grunn av bedre behandlingsmuligheter. RRMS er den vanligste formen for MS (85-90%). PPMS er en mindre vanlig form for MS, og diagnostiseres hos cirka 10 % av MS pasienter (fra mindre enn 5% til over 15% i ulike deler av verden).

³ECTRIMS - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

Alder ved sykdomsdebut og diagnose er ulik for de ulike MS-typene. Mens RRMS debuterer tidlig og ofte diagnostiseres midt i eller sent i 20-årene, diagnostiseres progressiv MS (både PPMS and SPMS⁴) senere, i 40 årsalderen. Globalt og i Norge er cirka 66% til 75% av MS-pasientene kvinner. For PPMS er forekomsten nesten lik mellom kjønnene.

Behandling av tilstand

Det er ingen kur for MS. Målet for MS-behandling er å lindre symptomer og forsinke sykdomsprogresjon. For RRMS er mange sykdomsmodifiserende behandlinger tilgjengelige, mens bare ett legemiddel har markedsføringstillatelse for PPMS. Basert på en gjennomgang av nøkkelstudier innen PPMS, foreslår Narayan et.al en strategi der en kombinasjon av immunmodulerende, myelin-styrkende, og nevro-genererende (generative) behandlinger kan tilbys i tidlige faser av sykdommen. (*se metodevurderingsrapporten, side 11 og referanse 31*).

Metode brukt i denne fullstendige metodevurderingen,

Det er utført en fullstendig metodevurdering i henhold til Folkehelseinstituttets metodehåndbok for systematiske oversikter. For omtale av litteratursøk, utvalg av studier, datauttrekk, dataanalyse og gradering av styrken på anbefalingene, *se metodevurderingsrapporten side 12-16*.

Inklusjonskriterier

Populasjon

Menn og kvinner fra 18 år og oppover, diagnostisert med primær progressiv multipel sklerose, med eller uten foregående behandlinger.

Intervensjon

1. okrelizumab (har markedsføringstillatelse for PPMS i Norge)
2. alle legemidler med markedsføringstillatelse for RRMS i Norge (off-label bruk for PPMS)
3. rituksimab (off-label bruk for RRMS og PPMS)

Sammenligning

Alle inkluderte intervensjoner, samt placebo.

Utfall

Risiko for vedvarende sykdomsprogresjon (CDP), definert som 12 eller 24 ukers vedvarende økning i pasientens EDSS-score⁵

Studiedesign

Randomiserte, kontrollerte studier og registerstudier.

Dataanalyser

Resultatene presenteres som relativ risiko og hasard ratio for vedvarende sykdomsprogresjon.

For omtale av inkluderte studier *se metodevurderingsrapporten, side 17-18*.

⁴ SPMS – sekundær progressiv multipel sklerose

⁵ EDSS- Expanded Disability Status Scale

Resultat

Det ble inkludert tre randomiserte placebokontrollerte studier som hver sammenlignet effekten av ett legemiddel (henholdsvis okrelizumab, rituksimab eller fingolimod) med placebo. For hvert av legemidlene ble relativ risiko for vedvarende sykdomsprogresjon beregnet. Resultatene ble også rapportert i form av hazard ratio.

Verken fingolimod eller rituksimab har markedsføringstillatelse for indikasjonen PPMS, og brukes off-label til behandling av denne tilstanden.

Bekreftet sykdomsprogresjon

Resultatene i form av relativ risiko (95% CI) for vedvarende sykdomsprogresjon var 0.93 (0.80 til 1.08), 0.84 (0.68 til 1.02) og 0.78 (0.59 til 1.02) for henholdsvis fingolimod, okrelizumab og rituksimab.

Resultatene i form av hasard ratio (95% CI) for vedvarende sykdomsprogresjon var 0.88 (0.71 til 1.08), 0.76 (0.59 til 0.98) og 0.77 (0.55 til 1.09) for henholdsvis fingolimod, okrelizumab og rituksimab.

Resultatene viser at okrelizumab og rituksimab muligens reduserer risiko for vedvarende sykdomsprogresjon mer enn placebo. Totalt sett gir ikke resultatene god grunn til å anta at det ene legemiddelet er bedre enn det andre.

Fingolimod reduserer muligens også risikoen for vedvarende sykdomsprogresjon, om enn i noe mindre grad enn okrelizumab og rituksimab. Disse resultatene er mindre overbevisende enn resultatene for okrelizumab og rituksimab.

Helseøkonomisk aspekt

Det er ikke gjennomført en fullstendig økonomisk evaluering ettersom resultatene ikke gir god grunn til å anta at det ene legemiddelet er bedre eller dårligere enn de andre, samt at rituksimab er vesentlig rimeligere enn begge de to andre legemidlene.

Innspill fra leverandør, *se vedlagt brev, datert 9. mars 2020 med vedlagte nøkkelkommentarer.*

Innspill fra pårørende til pasient, *se vedlagt brev, datert 15. april 2020.*

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og metodevurderingen utført av FHI. Rituksimab har i lengre tid vært i bruk på andre indikasjoner. Fra svensk kvalitetsregister er det omfattende dokumentert erfaring med bruk av rituksimab ved behandling av MS.

For RRMS har rituksimab effekt på linje med andre effektive MS-legemidler, og har i tillegg en gunstig bivirkningsprofil og en svært lav seponeringsrate. Sammen med en svært lav årskostnad gjør dette at rituksimab, ifølge FHI, er det klart mest kostnadseffektive behandlingsalternativet blant alle MS-legemidlene.

Resultatene i PPMS-rapporten viser at okrelizumab og rituksimab muligens reduserer risiko for vedvarende sykdomsprogresjon mer enn placebo. Totalt sett gir ikke resultatene god grunn til å anta at det ene legemiddelet er bedre enn det andre.

Fingolimod reduserer muligens også risikoen for vedvarende sykdomsprogresjon, om enn i noe mindre grad enn okrelizumab og rituksimab. Disse resultatene er mindre overbevisende enn resultatene for okrelizumab og rituksimab.

Da resultatene ikke ga grunn til å tro at det ene legemiddelet er bedre eller dårligere enn det andre, samt at rituksimab er vesentlig billigere enn de to andre, ble det ikke gjennomført en fullstendig helseøkonomisk evaluering.

Off-label bruk av legemidler i Norge er allerede etablert på andre områder, og forskrivning av legemidler ligger innenfor legens frie forskrivningsrett. Off-label bruk faller inn under pasientskadeerstatningens virkeområde i Norge.

Fagdirektørene anbefaler at bruken av rituksimab til behandling av PPMS kan videreføres. Pasientene skal informeres om at behandling med rituksimab ved PPMS gis utenfor godkjent indikasjon, årsaken til dette, og hva det innebærer. Behandling med rituksimab skal registreres i Norsk MS-register.

Fagdirektørene anbefaler at ocrelizumab (Ocrevus) ikke innføres til behandling av PPMS. Det foreligger ikke dokumentasjon for at effekten av ocrelizumab er større enn ved bruk av rituksimab. Sammenlignet med rituksimab er behandling med ocrelizumab ikke kostnadseffektiv.

Fagdirektørene anbefaler at bruken av fingolimod (Gilenya) begrenses til kun pasienter som allerede behandles med dette legemiddelet. Det skal ikke startes ny behandling med dette legemiddelet.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 31. mars 2020
4. Innspill fra leverandør, brev datert 9. mars 2020, med vedlagte nøkkelkommentarer
5. Innspill fra pårørende til pasient, brev datert 15. april 2020 – unntatt offentlighet iht. offlova § 13,1 jf. forvaltningslovens § 13,1.
6. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/disease-modifying-drugs-for-treatment-of-primary-progressive-multiple-sclerosis%20\(oppdater%2018022020\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/disease-modifying-drugs-for-treatment-of-primary-progressive-multiple-sclerosis%20(oppdater%2018022020).pdf)

NYE METODER

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

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

Oslo 14. februar 2020

Sak til beslutning: ID2018_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_018 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt den fullstendige metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 14.02.2020 klarert at den fullstendige metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Ellen Nilsen
Enhetsleder

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	30.01.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	28.01.2019
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	
Start metodevurdering	Mars 2019
Fageksperter kontaktet første gang	05.02.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	09.12.2019
Dato for rapport ferdigstilt	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	14.02.2020
Dato mottatt i RHF-ene	14.02.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	23.05.2019 (samme pristilbud som ved fullstendig metodevurdering for RRMS)
Dato for prisnotat	31. 03.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

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

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 31. mars 2020

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

ID2019_018: Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab ved PPMS - fullstendig metodevurdering

Bakgrunn

Ocrevus (okrelizumab) er tidligere vurdert til behandling av PPMS av Statens legemiddelverk i ID2016_100. Knyttet til ID2016_100 foreligger følgende beslutninger i Beslutningsforum RHF: Sak 124-201:

1. Ocrelizumab (Ocrevus) innføres ikke til behandling av primære progressiv multippel sklerose
2. Det gjøres en ny vurdering når Folkehelseinstituttet har ferdigstilt den pågående fullstendige metodevurderingen

Sak 5-2019 (etter nytt pristilbud):

1. Ocrelizumab (Ocrevus) innføres ikke nå til behandling av primære progressiv multippel sklerose.

Folkehelseinstituttet sin fullstendige metodevurdering av behandling av PPMS (ID2019_018) ble ferdigstilt i februar 2020¹.

Rapporten er en systematisk vurdering av effekt av sykdomsmodulerende behandling for primær progressiv multippel sklerose (PPMS). Tre randomiserte, placebokontrollerte studier ble inkludert, der hhv. fingolimod, okrelizumab og rituksimab ble sammenlignet med placebo.

Rapporten konkluderer følgende:

Våre resultater viser at okrelizumab og rituksimab muligens reduserer risiko for vedvarende sykdomsprogresjon mer enn placebo. Totalt sett gir ikke resultatene god grunn til å anta at det ene legemidlet er bedre enn det andre.

¹ Ohm IK, Tjelle TE, Rose C, Hamidi V, Hagen, G, Fretheim A. Disease modifying medicines for treatment of primary progressive multiple sclerosis. A health technology assessment [Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av primær progressiv multippel sklerose: En metodevurdering]. Report from Norwegian Institute of Public Health, Folkehelseinstituttet, Oslo, January 2020



Fingolimod reduserer muligens også risikoen for vedvarende sykdomsprogresjon, om enn i noe mindre grad enn okrelizumab og rituximab. Vi finner disse resultatene mindre overbevisende enn resultatene for okrelizumab og rituximab.

Vi har ikke gjennomført en fullstendig økonomisk evaluering ettersom resultatene ikke gir oss god grunn til å anta at det ene legemidlet er bedre eller dårligere enn de andre, samt at rituximab er vesentlig rimeligere enn de to andre legemidlene.

Av de tre inkluderte legemidlene, er det kun Ocrevus som har godkjent indikasjon for bruk ved PPMS.

Roche har 23.05.2019 etter prisforhandling tilbudt følgende priser (den tilbudte prisen for PPMS er den samme prisen som ble lagt til grunn i den fullstendige metodevurderingen for indikasjonen RRMS):

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
533363	Ocrevus, kons. til inf. 300 mg/ 10 ml	72 431,80		

Dette tilsvarer en årskostnad for Ocrevus på om lag ■■■■■ NOK LIS_AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 600 mg hver 6. mnd i henhold til SPC. I studien² som er lagt til grunn for den fullstendige metodevurderingen, er doseringen 600 mg hver 24. uke.

Til sammenligning er kostnadene for rituximab som følger (fra 01.04.2020):

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
384609	Rixathon, kons. Til inf.	13 137,20		

Dette tilsvarer en årskostnad for rituximab på om lag ■■■■■ NOK LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1000 mg hver 6. mnd. I studien³ som er lagt til grunn for den fullstendige metodevurderingen er doseringen 1000 mg hver 24. uke.

Kostnadseffektivitet

Folkehelseinstituttet har vurdert effekten av hhv. okrelizumab, rituximab og fingolimod ved PPMS, men ikke utført en helseøkonomisk vurdering. Dette begrunnes med at en helseøkonomisk analyse er nødvendig når en metode både er mer kostbar og mer effektiv enn en annen (komparator), eller når den er både mindre effektiv og mindre kostbar enn komparator.

I den foreliggende metodevurderingen har FHI ikke hatt grunn til å anta at okrelizumab er verken bedre eller dårligere enn rituximab med hensyn til bekreftet sykdomsprogresjon (CDP), og siden rituximab er betydelig mindre kostbar enn okrelizumab, har de ikke sett behovet for en full helseøkonomisk analyse.

Budsjettkonsekvenser

I metodevurderingen utført av Legemiddelverket i mai 2018 (ID-nr 2016_100: Ocrelizumab - Indikasjon II - Behandling av primær progressiv multippel sklerose) anslås at PPMS omfatter om lag

² Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine 2017;376(3):209-20.

³ Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. AnnNeurol 2009;66(4):460-71.

9. Mars 2020

Til: Bestillerforum, Fagdirektørene RHF

Kopi til Folkehelseinstituttet (FHI), Beslutningsforum, Nye Metoder

Innspill til nye metoder sak ID2016_100 og ID2019_018 til behandling av primær-progressiv multippel sklerose (PPMS)

Januar 2019 ble det besluttet at det det gjøres en ny vurdering av Ocrevus for behandling av PPMS når FHI har ferdigstilt den fullstendige metodevurderingen. FHI publiserte nylig en fullstendig metodevurdering (ID2019_018, publisert 02.02.2020, offentlig tilgjengelig 18.02.2020) der de har vurdert klinisk effekt av sykdomsbegrensende legemidler til behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS). Målet med rapporten var å undersøke dokumentasjonsgrunnlaget for klinisk effekt av sykdomsbegrensende legemidler i PPMS. De inkluderte Ocrevus, rituksimab og fingolimod i analysen sin, hvorav Ocrevus er det eneste legemiddelet som er godkjent av EMA til behandling av PPMS. Gjennom en henvendelse til FHI har vi etter publisering av rapporten også fått innsyn i kommentarer fra de kliniske ekspertene som ble gitt FHI før rapporten ble publisert. Flere av deres kritiske kommentarer og faglige innspill er ikke tatt hensyn til. I dette brevet ønsker vi å legge frem vår hovedkritikk av rapporten, både svakheter ved metoden og derav konklusjonen. Vi ønsker her å påpeke hva vi mener bør være grunnlaget for beslutning i denne saken.

European Medicines Agency og Statens legemiddelverk har godkjent Ocrevus som eneste legemiddel til behandlingen av PPMS, i en prosess hvor pasientsikkerhet, dose og klinisk effekt ble nøye evaluert. Basert på faglige vurderinger fra Roche og de kliniske ekspertene (se under), stiller vi oss kritiske til at FHI ikke har vurdert sikkerheten av rituksimab og samtidig forsøker å sidestille effekten av Ocrevus og rituksimab, når dokumentasjonen til rituksimab er basert på en negativ studie hvor i tillegg dosen for rituksimab i studien ikke reflekterer norsk klinisk praksis. FHI sin konklusjon står videre i sterk kontrast til det svenske Läkemedelsverkets konklusjon i desember 2019 om nytte/risikovurdering av off label behandling med rituksimab: *“Sammanfattningsvis går det i dagsläget inte att, från ett regulatoriskt perspektiv, fastslå om nytta/risk-balansen är positiv eller negativ för rituximab vid behandling av MS, på grund av brist på data som uppfyller den evidensnivå som förordas vid ett regulatoriskt godkännande”* (1)

Sammendraget av rapporten er dermed misvisende og FHI underrapporterer de begrensninger som ligger til grunn for analysen. Som følge av manglende dokumentasjon for effekt, og fravær av vurdering av sikkerhet av rituksimab ved behandling av PPMS, ber vi Bestillerforum og Fagdirektørene RHF om å vurdere om rapporten kan benyttes som underlag ved beslutning om innføring av behandling for PPMS i Norge.

Om rapporten ikke anses som tilstrekkelig grunnlag for å kunne innføre rituksimab til behandling av PPMS bør Statens legemiddelverks *hurtig metodevurdering* av okrelizumab til behandling av primær progressiv multippel sklerose (ID2016_100) legges til grunn i beslutningen. Den gang konkluderte de med at *“Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene”*. Basert på Statens legemiddelverks vurdering ønsker Roche å videreføre dialogen med norske myndigheter om en løsning som kan gir norske PPMS-pasienter tilgang til trygg og effektiv behandling med Ocrevus.

Vennlig hilsen,
Audun Ohna, Roche

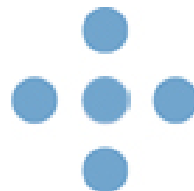
Key comments on the Norwegian Institute of Public Health's (NIPH) health technology assessment “Disease modifying drugs for treatment of primary progressive multiple sclerosis: A health technology assessment.”

1. **Negative studies were included.** In the analysis, the authors included a negative study of rituximab as a disease-modifying drug for PPMS (2). This study did not show any significant difference in the confirmed disease progression (CDP) between placebo and rituximab treated patients with PPMS. NIPH should have explained the rationale for including a negative study in the methodology and highlighted this in the summary. Moreover, the authors state “[...] *the confidence interval includes values above 1, so it is plausible that patients who receive rituximab are actually at equal or greater risk of CDP compared to those who receive placebo.*” This finding is not communicated in the summary and conclusion. This weakness was also pointed out by the clinical experts for the report.
2. **Dosing of rituximab.** The dosing regimen of rituximab used in the comparison with ocrelizumab and fingolimod does not reflect clinical practice in Norway. In Norway, patients with MS receive off-label treatment with a dose of 1,500 mg rituximab year 1 and 1,000 mg rituximab the following years. The patients in the study by Hawker *et al.* (2) received 4,000 mg rituximab per year (1,000 mg x 2 every 24 weeks for 96 weeks), and this dose failed to demonstrate a significant difference in efficacy between PPMS patients in the rituximab and the placebo group respectively. Thus, the dose used in the comparison in the report by NIPH is more than double the dose of Norwegian clinical practice year 1 and four times the dose from year 2. This discrepancy was pointed out by the clinical experts for the report already during the review process. However, this scientific comment was not answered or regarded by NIPH. Furthermore, the generalizability of the results from Hawker *et al.* has not been considered properly. NIPH cannot exclude a dose dependent effect and that the efficacy of rituximab was overestimated in their report. Based on this, the conclusion is not applicable to the norwegian clinical practice and accordingly not expected to reflect the efficacy of off-label use of rituximab in norwegian PPMS patients.
3. **Safety not addressed.** The authors do not assess safety concerns in the report, but refer to the HTA report on RRMS. According to the European Medicines Agency, rituximab and ocrelizumab are different molecules that may carry different safety profiles although they both target CD20 (4). This is also in line with the conclusions by the Swedish MPA in their report from Dec 2019 (3). NIPH should have commented on how their assumptions relate to EMA's precautions and recommendations (please note the European public assessment report from EMA, 9 November 2017).
4. **Not addressing critical points from clinical experts.** The clinical experts provided feedback on the report before it was published. Following a request from Roche post publication, NIPH shared this correspondence with Roche. The clinical experts share our concerns in point 1 and 2. They are critical to the comparison of ocrelizumab to molecules from non-significant studies and the dosing of rituximab not reflecting the clinical practice in Norway. While some suggestions for improvement were corrected

before publication, these were not. We agree with the clinical experts and consider these points as critical since as they highlight significant concerns about the methodology and validity of the final report.

References

- 1) <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/systematiskt-genomforda-nyttarisk-bedomningar-av-lakemedel-som-anvands-off-label-riskerar-skada-fortroendet-for-godkannandesystemet>
- 2) Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *AnnNeurol* 2009;66(4):460-71.
- 3) <https://www.lakemedelsvarlden.se/wp-content/uploads/2019/12/e39c3e2d-1872-4dcf-a98c-267e47046122.pdf>
- 4) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ocrevus-epar-public-assessment-report_en.pdf



Møtedato: 25. MAI 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 053-2020 ID 2017_070 Denosumab (Xgeva®) Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2017_070 Denosumab (Xgeva®) Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Denosumab (Xgeva®) kan innføres til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose som ikke kan bruke dagens standardbehandling med bisfosfonater.
2. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. juli 2020.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2017_070 Denosumab (Xgeva®) Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft), med vedlegg

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

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

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. mai 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13,1 ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og §§ 15,2. ledd og 23, 1. ledd.

ID 2017_070 Denosumab (Xgeva®) Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Denosumab (Xgeva®) kan innføres til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose som ikke kan bruke dagens standardbehandling med bisfosfonater.

Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. juli 2020.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering av legemiddelet denosumab (Xgeva®) i henhold til bestilling *ID2017_070 Denosumab (Xgeva®) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (Beinmargskreft)*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Amgen og innspill fra kliniske eksperter. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Legemiddelverket har gjort en oppsummering av klinisk effekt og sikkerhet, legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av denosumab på et avgrenset bruksområde; Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (SRE) hos pasienter med myelomatose som ikke kan bruke dagens standardbehandling med bisfosfonater. Legemiddelverket har også gjort en overordnet vurdering av Amgens innsendte beregninger av kostnad per QALY der bruk av denosumab sammenliknes med ingen forebyggende behandling for SRE.

Denosumab er tidligere metodevurdert under blåreseptordningen for pasienter med skjelettmetastaser fra solide svulster, og det ble gjort en oppdatert vurdering i forbindelse med overføring av finansieringsansvaret for denosumab til

spesialisthelsetjenesten i 2014. Konklusjonen fra metodevurderingene for denne pasientgruppen var at denosumab ikke er et kostnadseffektivt legemiddel sammenlignet med zoledronsyre. I sak 27-14 besluttet Beslutningsforum at denosumab ikke skal brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelse ved benmetastaser fra solide tumorer med mindre zoledronsyre ikke kan brukes av medisinske årsaker <https://nyemetoder.no/metoder/denosumab-xgeva>. Metodevurderingen belyste ikke kostnadseffektiviteten av denosumab sammenlignet med ingen behandling hos denne pasientgruppen.

Fra metodevurderingen

Om tilstanden

Metastaser til skjelettet er en alvorlig komplikasjon til kreftsykdom. Skjelettmetastaser gir ofte opphav til skjelettrelaterte hendelser (SRE), som patologiske frakturer, ryggradskompresjon, behandling i form av bestråling eller kirurgisk inngrep i beinvev. SRE medfører omfattende morbiditet og redusert livskvalitet. Denosumab brukes til å forbygge SRE der det foreligger osteolytiske metastaser. Mer enn 90 % av pasientene med myelomatose utvikler osteolytiske forandringer under sykdomsforløpet.. Forebyggende behandling av SRE med denosumab eller zoledronsyre skal supplere stråleterapi og den systemiske behandlingen av grunnlidelsen.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

I Legemiddelverkets retningslinjer for beregning av absolutt prognosetap (APT) står det at for tiltak som rettes mot plager som følger av hovedtilstanden og ikke har virkning på hovedtilstanden, er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene og ikke av hovedtilstanden, som skal vurderes og beregnes. Denosumab benyttes til å forebygge SRE som er en følgeplage hos pasienter med myelomatose. Det er derfor i utgangspunktet alvorlighetsgraden av SRE isolert og ikke av hovedtilstanden myelomatose som skal beregnes og brukes i prioriteringsbeslutningen. En stor andel pasienter med myelomatose (ca 90%) utvikler osteolytiske forandringer under sykdomsforløpet. Mange (ca. 70%) har beinlesjoner allerede ved diagnosetidspunktet. En stor andel av pasientene vil derfor oppleve SRE. SRE inkluderer et bredt spekter av helsetilstander, fra asymptomatiske frakturer til ryggmargskompresjon. Konsekvenser av alvorlige SRE kan inkludere smerter, nedsatt mobilitet, nummenhet og lammelse, og SRE er et pasientrelevant utfallsmål. Alvorlighetsgraden vil variere avhengig av type SRE. Selv om alvorlige SRE er forårsaket av kreften, vil SRE i seg selv også kunne påvirke overlevelsen ved myelomatose (hovedtilstand). Det er studier som rapporterer at forebyggende behandling av SRE også bedrer totaloverlevelse (OS). Det er derfor vanskelig å definere SRE kun som en isolert følgeplage ved myelomatose. SLV mener derfor at det også er nødvendig å presentere alvorlighetsgraden av hovedtilstanden i dette tilfellet.

Amgen har utført beregninger av alvorlighetsgrad basert på den generelle prognosen hos pasienter med nylig diagnostisert myelomatose som ikke får forebyggende behandling for SRE. Med utgangspunkt i Amgens modell har Legemiddelverket beregnet et gjennomsnittlig QALY-tap på 11,6 QALY for denne pasientgruppen. Hvis beregningene tar utgangspunkt kun i hendelsene det forebygges mot, det vil si SRE, vil alvorlighetsgraden beregnes til å være forholdsvis lav. I Amgens modell utgjør det prognostiske tapet av SRE i gjennomsnitt et QALY tap på 0,750 hos pasienter som ikke

får forebyggende behandling. *Se metodevurderingsrapporten, Appendix 3: Alvorlighetsberegninger.*

Pasientgrunnlag i Norge

Denosumab er allerede innført ved et lignende bruksområde (beinmetastaser forårsaket av solide tumorer), og potensielle pasienter og budsjettkonsekvensene er begrenset.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har anslått at det vil være 15-45 pasienter med myelomatose årlig i Norge som ikke kan bruke zoledronsyre som forebyggende behandling for SRE, og som er aktuelle for denosumab. Anslaget er basert på at 455 pasienter fikk diagnosen myelomatose i 2018 og antagelser om at cirka 70% av nydiagnostiserte pasienter vil ha beinaffeksjon/lesjoner og dermed være aktuelle for forebyggende behandling av SRE. Kliniske eksperter anslår at 5-15% av disse pasientene har sterkt redusert nyrefunksjon og ikke kan bruke zoledronsyre. Disse pasientene er dermed aktuelle for behandling med denosumab.

Kliniske eksperter anslår også at 2-5% av pasientene har økt risiko for osteonekrose i kjeven. Disse pasientene skal ikke behandles verken med zoledronsyre eller denosumab.

Forebygging av SRE ved myelomatose

Behandling med Xgeva

Indikasjon

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av bein, ryggmargskompresjon eller beinkirurgi) hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet. Behandling av voksne og skjelettmodne ungdommer med kjempecelletumor i ben som er uresektabel, eller der det er sannsynlig at kirurgisk reseksjon vil medføre alvorlig morbiditet.

Virkningsmekanisme

RANKL (RANK ligand) finnes som et transmembrant eller oppløselig protein, og er av avgjørende betydning for dannelsen, funksjonen og overlevelsen av osteoklaster, den eneste celletypen som står for beinresorpsjon. Økt osteoklast-aktivitet, stimulert av RANKL, er en viktig mediatorsubstans for beinnedbrytning ved metastatisk beinsykdom og myelomatose.

Denosumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2) som gjenkjenner og binder seg med høy affinitet og spesifisitet til RANKL. Dette forhindrer RANKL/RANK-interaksjonen og fører til at osteoklastene reduseres i antall og funksjon, noe som dermed reduserer beinresorpsjon og kreftindusert destruksjon av bein.

Dosering

Forebygging av SRE hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet: Anbefalt dose er 120 mg administrert som en enkelt subkutan injeksjon en gang hver 4. uke.

Bivirkninger

Hypokalsemi er identifisert som en viktig risiko ved bruk av denosumab. Dataene indikerer at rapporterte bivirkninger av hypokalsemi, alvorlig hypokalsemi og lave kalsiumverdier er mer vanlig hos pasienter behandlet med denosumab sammenlignet med zoledronsyre. Osteonekrose i kjeven er også identifisert som en viktig risiko ved bruk av denosumab. Andre vanlige bivirkningene av denosumab er muskel- og skjelettsmerter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller som får dialyse, har større risiko for å utvikle hypokalsemi. Risikoen for å utvikle hypokalsemi og medfølgende forhøyet paratyreoideahormon øker i takt med graden av nedsatt nyrefunksjon. Regelmessig overvåking av kalsiumnivåene er spesielt viktig hos disse pasientene.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I nasjonale kliniske retningslinjer anbefales profylaktisk bruk av bisfosfonater, fortrinnsvis zoledronsyre 4 mg iv. hver fjerde uke i to år. Ved behandlingstrengende tilbakefall med aktiv skjelettsykdom startes behandling på nytt. I Nasjonale retningslinjer oppgis det at påvirket nyrefunksjon sees hos ca. 50 % av pasientene på diagnosetidspunktet eller i sykdomsforløpet. Bisfosfonater anbefales ikke ved sterkt redusert nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min).

Ut fra diskusjoner med Amgen, innspill fra kliniske eksperter og gjeldende nasjonale retningslinjer vil det være aktuelt å bruke denosumab hos de pasientene som ikke kan bruke dagens standardbehandling med zoledronsyre på grunn av alvorlig redusert nyrefunksjon.

Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for metodevurderingen er ingen forebyggende behandling mot SRE utover standardbehandling mot grunntilstanden.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Effektdokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for utvidet indikasjon for denosumab til bruk ved myelomatose, er en randomisert kontrollert studie som sammenlignet denosumab med zoledronsyre. Studien inkluderte 1 718 pasienter med nylig diagnostisert myelomatose med minst en beinlesjon. Pasientene fikk enten denosumab eller zoledronsyre hver fjerde uke.

Det primære utfallsmålet var påvist non-inferioritet (ikke dårligere enn) for tid til første SRE for denosumab sammenlignet med zoledronsyre. Denosumab ble påvist å være «ikke dårligere enn» zoledronsyre med hensyn til tid til første SRE. Pasientpopulasjonen i studien er vurdert å være i samsvar med pasienter i norsk klinisk praksis med hensyn til grunnbehandling for myelomatose, forekomst av beinlesjoner og andel med tidligere SRE.

Det finnes ingen direkte studier av denosumab versus ingen behandling for den aktuelle pasientgruppen. Amgen har derfor måtte anta at denosumab har samme effektforskjell som zoledronsyre versus ingen behandling. Som grunnlag for å estimere SRE rater ved ingen forebyggende behandling utover grunnbehandling ved myelomatose, benytter Amgen tidligere studier der zoledronsyre er sammenliknet med ingen forebyggende behandling. Studiene viser at zoledronsyre reduserer forekomst av SRE sammenlignet med ingen forebyggende behandling.

Foreløpig foreligger det heller ikke data fra kliniske studier hos pasienter med myelomatose som samtidig har sterkt redusert nyrefunksjon. Denosumab har imidlertid godkjent bruk (MT) også hos pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon, og legemidlet har vært på markedet i Norge siden 2011 med kontinuerlig bivirkningsovervåking.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Dette er en forenklet vurdering av forebyggende behandling av SRE med denosumab versus ingen behandling for pasienter med myelomatose og som ikke kan bruke zoledronsyre. Da pasientantallet og budsjettkonsekvensene er begrenset og denosumab allerede er innført ved et lignende bruksområde (beinmetastaser ved solide tumorer), er det ikke gjort noen grundig gjennomgang av alle forutsetningene i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke laget et eget hovedscenario, men har vurdert Amgens innsendte analyse og noen av deres antagelser som har størst betydning for resultatene.

I fravær av data har Amgen i sin analyse antatt at denosumab ikke påvirker hverken OS eller progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med ingen behandling, kun forekomst av SRE. I nyere metaanalyser basert på studier der zoledronsyre er sammenliknet med ingen forebyggende behandling rapporteres det om en effekt på OS ved forebygging av SRE ved myelomatose. Amgens antagelse om ingen effekt av denosumab på OS eller PFS sammenlignet med ingen behandling kan derfor være konservativ.

Amgens hovedanalyse, hvor det er gjort antagelse om at denosumab ikke påvirker PFS eller OS sammenlignet med ingen behandling, viser at denosumab både gir en helsegevinst og er kostnadsbesparende. Analysen baserer seg på at forskjellen i forekomst av SRE i gjennomsnitt var cirka fire hendelser i favør av denosumab. Reduksjon i kostnader knyttet til færre SRE i denosumab armen er beregnet til - 200 000 NOK og med en legemiddelkostnad for denosumab på 107 000 gir dette en kostnadsreduksjon.

Legemiddelverket har følgende kommentarer til analysen:

- Kliniske eksperter vurderer at pasientpopulasjonen i effektstudien med denosumab er i samsvar med pasienter i norsk klinisk praksis med hensyn til grunnbehandling for myelomatose, forekomst av beinlesjoner, andel med tidligere SRE og andre prognostiske faktorer.
- I hovedanalysen har Amgen oppjustert SRE-ratene fra effektstudien basert på data fra observasjonsstudier og registerdata. Dette gjelder både pasienter som får denosumab og de som ikke får noen behandling. Legemiddelverket mener at en analyse basert på SRE rater direkte fra den kliniske studien er mest relevant og robust med hensyn til å estimere effekt av denosumab på forekomst av SRE hos pasienter med myelomatose.
- Hvis SRE rater basert på den kliniske studien med myelomatosepasienter brukes i analysen og bivirkninger inkluderes, endrer resultatet seg fra at denosumab er et dominant alternativ til at merkostnaden for denosumab sammenlignet med ingen behandling blir ca. 380 000 NOK per QALY.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Xgeva ved behandling av den aktuelle pasientpopulasjonen, det vil si hos pasienter med sterkt redusert nyrefunksjon, vil være fra 0,7 - 2 MNOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og er basert på klinikernes antagelser om at 15-45 pasienter er aktuelle for behandling med Xgeva per år og at behandlingen ikke vil erstatte annen behandling.

Pristilbud

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Amgen har 4.5.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP	LIS-AUP inkl mva
491593	Xgeva inj.væske 120 mg	3467,30		

Dette tilsvarer en [REDACTED] med dosering 120 mg administrert som en enkelt subkutan injeksjon en gang hver fjerde uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Xgeva er cirka [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Til sammenligning er de årlige legemiddelkostnadene ved behandling med zoledronsyre [REDACTED] NOK. Dette estimatet er basert på én 4 mg dose hver fjerde uke.

Den tilbudte prisen anses ikke å medføre særlig endring hverken i den helseøkonomiske analysen eller i estimerte budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Xgeva har bred indikasjon innen forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men er foreløpig besluttet innført kun til behandling av pasienter som ikke kan benytte bifosfonater.

[REDACTED]

Vurdering fra fagdirektørene

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

Dette er en forenklet vurdering av forebyggende behandling av SRE med denosumab versus ingen behandling for pasienter med myelomatose som ikke kan bruke zoledronsyre. Legemiddelverket har ikke laget et eget hovedscenario, men har vurdert Amgens innsendte analyse og noen av deres antakelser som har størst betydning for resultatene.

Amgens hovedanalyse viser at denosumab både gir en helsegevinst og er kostnadsbesparende (dominant) sammenlignet med ingen behandling. Denosumab er allerede innført ved beinmetastaser ved solide tumorer for pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre. Det er estimert at det er 15-45 pasienter pr år som er aktuell for denne behandlingen og budsjettkonsekvensene er estimert til 0,7-2 MNOK pr år.

Fagdirektørene anbefaler at Denosumab (Xgeva®) kan innføres til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose som ikke kan bruke dagens standardbehandling med bisfosfonater.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 6 mai 2020](#)
4. Metodevurderingsrapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017_070_Denosumab Xgeva skjelettrelaterte%20hendelser%20myelomatose metodevurdering offentlig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017_070_Denosumab_Xgeva_skjelettrelaterte%20hendelser%20myelomatose_metodevurdering_offentlig.pdf)

NYE METODER

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

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

Oslo 13. mai 2020

Sak til beslutning:

ID2017_070: Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft)

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2017_070: Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft).

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 13.05.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

www.helse-sorost.no

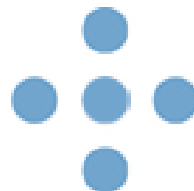
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.06.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	21.08.2017
Kontakt med produsent opprettet	21.08.2017
Dokumentasjon mottatt	11.06.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	Desember 2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	Februar 2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	01.04.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	13.05.2020
Dato mottatt i RHF-ene	13.05.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	04.05.2020
Dato for prisnotat	06.05.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	303 dager, inkludert 12 dager for innspill hos Amgen
---	--

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



Møtedato: 25. mai 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 054-2020 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

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

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

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 12. mai 2020. Det er ferdigstilt 1 ny metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med **gult**). I tillegg er det fem «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 12. mai 2020 tas til orientering.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 12. mai 2020 –

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkelcancer	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja

	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakraft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakraft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1

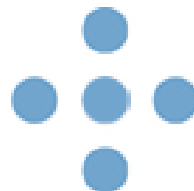
	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Eplcusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866	Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940	Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA	Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016_0	Yervoy+Opdivo komb.	Ipiliumumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	Ja
	ID2016_039	Kypriol + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvade	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskelsatrofi	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja

	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Nei*
	ID2016_055	Cinquaero	Resilizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**	ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC_ ALK positiv	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000	nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*	na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	Nei
	ID2017_074	Penthrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	ja

	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovi	HIV	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000	nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*	ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na	ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000	ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner	nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	nei
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*	nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000	nei
Ferdigstilt 2019						
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner	nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*	ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na	ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh		ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*	ja**
	ID2018_059	Ninlaro	lksazomib	myelomatose	*	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometaanon	opioidavh.	na	ja***

	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill	ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	nei
	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na	nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na	nei
	ID2017_114	Veyvondi	voncog alfa	Von Willebrands sykdom	na	ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	irin, lamivudin og tenofovir disoproxil	HIV	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfatemi	> 11 millioner	ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner	nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner	ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na	ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilson's sykdom	na	ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*	ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na	ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na	ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000	ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na	ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)	nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)	nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na	Nei, på grunn av pris
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	na	ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000	ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA	ja
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med	NSCLC, første linje	1, 2 mill*	nei
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*	ja
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	nei

	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na	ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na	ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000	ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000	ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na	ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na	ja
	ID2018_090	palbociklib	Ibrance	ca mammae	1 300 000	ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na	nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000	ja
	ID2018_059 oppdateri	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	2 700 000	ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na	ja
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)		nei
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000	ja
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	nei
	ID2018_040	Emplicity	elotuzumab	myelomatose	na	nei
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	arvoverført angioødem	na*	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	(minst?) 2,4 millioner	nei
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytopenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner	ikke besluttet enda
Ferdigstilt 2020						
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne		ja
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na	ja
	ID2019_002	Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000	ja
	ID2019_051	Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**	ja
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overiepitel eggleder peretonea	400 000	Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na	Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacافت og ivacافت	Cystisk fibrose	8,4 millioner og 7 millioner*	ikke besluttet ennå
	ID2018_125*	Keytruda	Pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000	ikke besluttet ennå
	ID2017_071	Xgeva	Denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na	ikke besluttet ennå
	ID2019_107	Zejula	Niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner	ikke besluttet ennå
	ID2017_031	Xermelo	Telostristat	til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	ikke besluttet ennå



Møtedato: 25. mai 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 055-2020 Referatsaker – medikamentbeslutninger fra interregionalt fagdirektørmøte 23. april 2020

Bakgrunn:

Det vises til følgende beslutning fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 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 RHF, 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.»

I det følgende refereres beslutninger fra interregionalt fagdirektørmøte 23. april 2020.

Sak 48-2020 ID2019_073 Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME) – dokumentasjonsvurdering

Beslutning

Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME) skal ikke innføres.

Dokumentasjonsgrunnlaget er mangelfullt.

Dersom metoden ønskes vurdert på ny, må det gjøres en ny bestilling til Nye metoder.

Sak 49-2020 ID2016_036 Susoctocog alfa (Obizur) til behandling av hemofili forårsaket av antistoffdannelse mot faktor VIII

Beslutning

1. Susoctocog alfa (Obizur) innføres ikke til behandling av hemofili forårsaket av antistoffdannelse mot faktor VIII. Firma har ikke lagt fram dokumentasjon.

Dokumentasjonsgrunnlaget er mangelfullt.

2. Dersom metoden ønskes vurdert på ny, må det gjøres en ny bestilling til Nye metoder.

Sak 50-2020 ID2016_028 Idelalisib (Zydelig) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) i kombinasjon med ofatumumab

Beslutning

Idelalisib (Zydelig) i kombinasjon med ofatumumab innføres ikke til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Firma har ikke lagt fram dokumentasjon.

Dokumentasjonsgrunnlaget er mangelfullt.

Dersom metoden ønskes vurdert på ny, må det gjøres en ny bestilling til Nye metoder.

Sak 51-2020 ID2016_004_Koagulasjonsfaktor X (Coagadex) i behandling av faktor X-mangel

Beslutning

Koagulasjonsfaktor X (Cogadex) innføres ikke til behandling av faktor X-mangel. Firma har ikke lagt fram dokumentasjon. Dokumentasjonsgrunnlaget er mangelfullt. Dersom metoden ønskes vurdert på ny, må det gjøres en ny bestilling til Nye metoder.

Sak 52-2020 ID2015_036 Ramucirumab (Cyramza) til andrelinjebehandling av metastatisk tykk- og endetarmskreft

Beslutning

Ramucirumab (Cyramza) innføres ikke til andrelinjebehandling av metastatisk tykk – og endetarmskreft (kolorektalkreft). Firma har ikke lagt fram dokumentasjon. Dokumentasjonsgrunnlaget er mangelfullt. Dersom metoden ønskes vurdert på ny, må det gjøres en ny bestilling til Nye metoder.

Sak 53-2020 ID2015_031 Ramucirumab (Cyramza) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft.

Beslutning

Ramucirumab (Cyramza) innføres ikke til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft. Firma har ikke lagt fram dokumentasjon. Dokumentasjonsgrunnlaget er mangelfullt. Dersom metoden ønskes vurdert på ny, må det gjøres en ny bestilling til Nye metoder.

Sak 54-2020 ID2015_030 Necitumumab (Portrazza) til bruk i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft

Beslutning

Necitumumab (Portrazza) i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin innføres ikke til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft. Firma har ikke lagt fram tilstrekkelig dokumentasjon. Dokumentasjonsgrunnlaget er mangelfullt. Dersom metoden ønskes vurdert på ny, må det gjøres en ny bestilling til Nye metoder.

Sak 55-2020 ID2017_119 Velmanase alfa (Lamzedo) ved behandling av alfa - mannosidose

Beslutning

Firmaet har gitt et pristilbud, men det er ikke grunnlag for å fremme saken for Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 56-2020 ID2017_049 Lenalidomid (Revlimid) myelomatose

Beslutning

Firmaet har gitt et pristilbud, men det er ikke grunnlag for å fremme saken for Beslutningsforum for nye metoder.

Forslag til beslutning:

Fremlagte referatsaker tas til orientering.

Stjørdal, 18. mai 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 25. mai 2020

Vår ref.:
2020/223

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

Sak 056- 2020 Eventuelt