



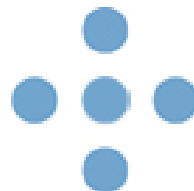
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 16.06.2025

Kl.: 07.30 – 09:30

Sted: Digitalt møte på Teams



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Arne Vassbotn, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Lars Peder Hammerstad, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Hilde Myhren – vararepresentant til helsedirektør

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Direktoratet for medisinske produkter
Kjetil Telle, Folkehelseinstituttet
Anne Marthe Ringerud, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sted/Dato:
Oslo, 16. juni 2025

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 16. juni 2025 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 16. juni 2025 klokka 07:30 – 09:30
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 092 - 2025 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 16. juni 2025.

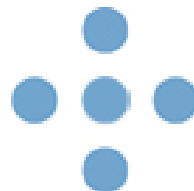
Saksnr.	Sakstittel
Sak 092-2025	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 093-2025	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 26. mai 2025
Sak 094-2025	ID2022_119 Elektrisk felterapi (Optune, Tumor Treating Fields) ved behandling av glioblastom
Sak 095-2025	ID2023_048 Pacemaker uten elektroledning til behandling av atrieflimmer og bradykardi - revurdering
Sak 096-2025	ID2014_022 Autolog Stamcelletransplantasjon til behandling av multippel sklerose (MS) hos pasienter med multippel sklerose som progredierer på tross av høyeffektiv B-cellerettet behandling. Subgruppe av ID2014_022
Sak 097-2025	ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) (IV) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) – ny pris
Sak 098-2025	ID2016_057 Voretigene Neparvovec (Luxturna) til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler – revurdering
Sak 099-2025	ID2017_042 Pomalidomid i kombinasjon med deksametason ved myelomatose for behandling av pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling
Sak 100-2025	ID2019_024 Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid
Sak 101-2025	ID2017_094 Bosutinib til behandlingen av voksne pasienter med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF)
Sak 102-2025	ID2018_069 Rituximab til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris
Sak 103-2025	ID2018_091 Eptacog alfa (NovoSeven) til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplattetransfusjon, eller

	hvor blodplater ikke er tilgjengelig
Sak 104-2025	ID2020_012 Kabotegravir (Vocabria), i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)- infeksjon hos ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen.
Sak 105-2025	ID2021_047 Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogene hematopoietisk stamcelletransplantasjon
Sak 106-2025	ID2021_108 Sotorasib (Lumykras) som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling
Sak 107-2025	ID2022_053 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling – ny pris
Sak 108-2025	ID2023_050 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi
Sak 109-2025	ID2023_077 Tofersen (Qalsody) til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet
Sak 110-2025	ID2024_010 Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime
Sak 111-2025	ID2024_023 Fruquintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.
Sak 112-2025	ID2024_053 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert

	kjemoradioterapi
Sak 113-2025	ID2025_013 Doksorubicin og trabektedin i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling
Sak 114-2025	ID2025_030 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling, etterfulgt av nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling, av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter hvor tumorer har PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %
Sak 115-2025	Eventuelt

Oslo, 6. juni 2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 093- 2025 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 26. mai 2025

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. mai 2025 til godkjenning.

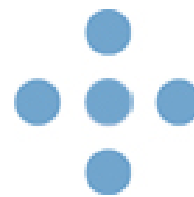
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. mai 2025 godkjennes.

Oslo, 6. juni 2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 26. mai 2025.



Protokoll – (godkjent)

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sted/Dato:
Oslo, 16.06.2025

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	26. mai 2025 klokka 08:00 – 09:30
Møtested:	Teams

Til stede

Navn:	
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Marit Lind	adm. direktør, Helse Nord RHF
Jan Frich	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Observatører:	
Arne Vassbotn	brukermedvirker fra de Regionale brukerutvalgene
Lars Peder Hammerstad	brukermedvirker fra de Regionale brukerutvalgene
Hilde Myhren	divisjonsdirektør, Helsedirektoratet
Sekretariatet:	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder
Michael Vester	spesialrådgiver, Sekretariatet for Nye metoder
Sjur Aulesjord Olsen	rådgiver, Sekretariatet for Nye metoder
Nina Olkvam	kommunikasjonsrådgiver, Helse Sør-Øst RHF
Bisittere:	
Synøve Kalstad	assisterende fagdirektør, Helse Nord RHF
Bjørn Egil Vikse	fagdirektør, Helse Vest RHF
Ulrich Spreng	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Trude Basso	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Direktoratet for medisinske produkter
Anne Marthe Ringerud	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Kjetil Telle	områdedirektør, Folkehelseinstituttet

Sak 078 – 2025 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 079 – 2025 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 28. april 2025

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 28. april 2025 godkjennes.

Sak 080 – 2025 ID2021_058: Stockholm3-test til beregning av risiko for prostatakreft

Beslutning:

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

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

1. Stockholm3-test innføres ikke til beregning av risiko for prostatakreft.
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til både dokumentasjonen av effekt og sikkerhet samt klinisk behov for metoden.

Sak 081 – 2025 ID2022_038: Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A – ny pris

Beslutning:

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

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

1. Fosdenopterin (Nulibry) innføres ikke til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A.

2. Det er ønskelig å kunne ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men leverandøren har valgt en pris som er altfor høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 082 – 2025 ID2022_069: Vadadustat (Vafseo) til behandling av symptomatisk anemi i forbindelse med dialyseavhengig kronisk nyresykdom (CKD) hos voksne

Beslutning:

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

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

1. Vadadustat (Vafseo) innføres ikke til behandling av symptomatisk anemi i forbindelse med dialyseavhengig kronisk nyresykdom (CKD) hos voksne.
2. Det er ikke dokumentert fordeler med vadadustat som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre tilgjengelige behandlingalternativer.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 083 – 2025 ID2022_128: Ivosidenib (Tibsovo) i kombinasjon med azacitidin for behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med en isocitrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutasjon som ikke er kvalifiserte til å motta standard induksjonskjemoterapi

Beslutning:

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

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

1. Ivosidenib (Tibsovo) innføres ikke i kombinasjon med azacitidin for behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med en isocitrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutasjon som ikke er kvalifiserte til å motta standard induksjonskemoterapi.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 084 – 2025 ID2022_129: Ivosidenib (Tibsovo) til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med IDH1 R132-mutasjon som tidligere er behandlet med minst én tidligere linje av systemisk behandling

Beslutning:

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

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

1. Ivosidenib (Tibsovo) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med IDH1 R132-mutasjon som tidligere er behandlet med minst én tidligere linje av systemisk behandling.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 085 – 2025 ID2023_037: Metoksyfluran (Penthrox) til akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne pasienter som er ved bevissthet

Beslutning:

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

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

1. Metoksyfluran (Penthrox) innføres ikke til akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne pasienter som er ved bevissthet.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sak 086 – 2025 ID2024_027: Enfortumabvedotin (Padcev), i kombinasjon med pembrolizumab, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi

Beslutning:

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

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

1. Enfortumabvedotin (Padcev) innføres i kombinasjon med pembrolizumab, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.07.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 087 – 2025 ID2024_050: Erdafitinib (Balversa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom

Beslutning:

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

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

1. Erdafitinib (Balversa) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.07.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 088 – 2025 ID2025_009: Kalsiumglukonat (Zeltacin) til behandling av akutt symptomatisk hypokalsemi

Beslutning:

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

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

1. Kalsiumglukonat (Zeltacin) innføres til behandling av akutt symptomatisk hypokalsemi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Sak 089-2025 Evalueringsrapport: Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter med alvorlig hjerneskade og som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes (cDCD)

Beslutning:

1. Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter med alvorlig hjerneskade og som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes (cDCD) kan fortsettes å brukes som metode.
2. Oslo universitetssykehus bes fremme en justert prosedyre for behandling i interregionalt fagdirektørmøte.

Sak 090-2025 Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte

Beslutning:

Beslutninger fra interregionalt fagdirektørmøte tas til orientering og nettsidene til Nye metoder oppdateres i henhold til fagdirektørenes beslutning/konklusjon.

Sak 091-2025 Eventuelt

Det var ingen saker under eventuelt.

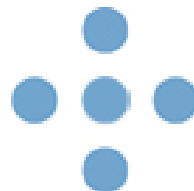
Oslo 16. juni 2025

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Jan Frich
Helse Midt-Norge RHF

Marit Lind
Helse Nord RHF



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 094 – 2025 ID2022_119: Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) ved behandling av glioblastom

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_119: Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) ved behandling av glioblastom

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) innføres ikke ved behandling av glioblastom.
2. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men prisen er altfor høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Oslo 06.06.2025

Marit Lind
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_119: Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) ved behandling av glioblastom

Notat

Til: Marit Lind, administrerende direktør Helse Nord RHF

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2022_119: Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) ved behandling av glioblastom

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) ikke innføres ved behandling av glioblastom.

Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men prisen er altfor høy.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder medisinsk utstyr som tidligere er besluttet ikke innført i systemet for Nye metoder.

Leverandøren har ikke ønsket å sende inn dokumentasjonspakke for den populasjonen som opprinnelig var angitt i oppdragsteksten fra Bestillerforum (ID2022_119), altså bruk av Optune alene eller i kombinasjon med legemidler for utvalgte grupper av glioblastompasienter, basert på genomsekvensering og biomarkører. Derimot uttrykte leverandøren interesse for ny prisforhandling med Sykehusinnkjøp på hele populasjonen. Derfor gjennomførte DMP en forenklet metodevurdering på hele populasjonen, og Sykehusinnkjøp gikk videre med prisforhandlinger.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Innledning

Glioblastom er den hyppigste formen for primær hjernekreft. Sykdommen kan forekomme i alle aldersgrupper, men insidensen øker med alder og er vanligst hos eldre voksne. Hvert år rammes omkring 300 voksne personer i Norge av glioblastom.

Sykdommen er progredierende og fører til redusert livslengde med sterkt redusert livskvalitet. Behandlingen regnes som palliativ og gir pasienten forlenget liv og minsker sykdomsbyrden. I Norge er median overlevelse for glioblastompasienter 11 måneder.

Optune er en ikke-invasiv teknologi som brukes som vedlikeholdsbehandling av nydiagnostiserte pasienter med glioblastom i kombinasjon med adjuvant temozolomid (TMZ) etter gjennomgått maksimal reseksjon og samtidig kjemoterapi.

O6-Metylguanin-DNA metyltransferase (MGMT)-promotor-metylering er en av de viktigste genetiske forandringene i høygradige gliomer som ser ut til å være assosiert med lenger overlevelse hos pasienter som blir behandlet med standardbehandling.

Det er gjennomført en metodevurdering av Folkehelseinstituttet av Optune for behandling av glioblastompasienter i 2020. På bakgrunn av denne metodevurderingen besluttet Beslutningsforum for nye metoder at prisen var alt for høy, og med daværende tilbudspris var Optune ikke kostnadseffektivt. Metoden ble derfor ikke innført til behandling av glioblastom.

Hensikt

Bestillerforum for nye metoder ønsker en ny vurdering av metoden alene eller i kombinasjon med legemidler for utvalgte grupper av glioblastompasienter, basert på genomsekvensering og biomarkører. Etter dialog med leverandøren av teknologien ga de imidlertid beskjed om at de ikke kunne gi bedre klinisk dokumentasjon for en subgruppe basert på biomarkører og genomsekvensering.

I denne rapporten har vi derfor kort oppsummert forholdet mellom helseeffekt og ressursbruk ved bruk av metoden for totalpopulasjonen. I tillegg har vi beregnet sykdommens alvorlighetsgrad. Resultatene av denne forenklete metodevurderingen skal brukes som grunnlag i prisforhandlinger med leverandøren av teknologien.

Metode

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av leverandøren.

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på en internasjonal åpen randomisert fase III-studie (EF-14 studie). Studien sammenligner Optune i kombinasjon med temozolomid (TMZ) mot TMZ monoterapi for behandling av nydiagnostiserte pasienter med glioblastom. Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) ble presentert i studien.

Den helseøkonomiske modellen fra innsender er basert en *partitioned survival-model* med tre helsetilstander 'stabil sykdom' (PFS), 'progresjon' (PD), samt 'død'. Kostnader og helseeffekter er beregnet separat for hvert helsestadium, og deretter summeres kostnadene og nytten for både intervensjonsgruppen og kontrollgruppene over den angitte tidshorisonten. Til tross for at det ble vurdert en del begrensninger knyttet til forutsetninger og inputsdataene brukt i modellen, ble modellen akseptert med noen endringer i samsvar

med nasjonale retningslinjer. Analysen ble utført basert på listeprisen på Optune, med en tidshorisont på 20 år. I tillegg har vi utført enveis sensitivitetsanalyse og budsjettkonsekvensanalyser.

Resultater

Forskjellen i OS (HR 0,63, 95% CI 0,53 til 0,76) og PFS (HR 0,63, 95 % CI 0,52-0,76) var statistisk signifikant i favør av intervensjonsgruppen for totalpopulasjonen. I den kliniske studien var det ikke en signifikant forskjell mellom gruppene når det gjelder pasienter som opplevde en eller flere bivirkninger av grad III eller IV.

Den helseøkonomiske analysen er gjennomført for totalpopulasjonen med glioblastom. Så det er usikkert om ressursbruken knyttet til behandling med TTF (Optune) står i et rimelig forhold til helsegevinsten for utvalgte grupper av glioblastompasienter basert på MGMT-promotorregionens metylasjonsstatus. Imidlertid er forskjellen i OS i disse subpopulasjonene ganske lik forskjellen i OS for totalpopulasjonen. Resultater for PFS er ikke presentert.

Resultater fra den helseøkonomiske analysen viste at Optune i kombinasjon med TMZ resulterer i en merkostnad på [REDACTED] fra et utvidet helsetjenesteperspektiv og en helsegevinst på 0,44 QALY, hvilket gir en ICER på NOK [REDACTED] per QALY.

Vi har beregnet at sykdommen for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på 14,15 - 21,85 gode leveår (QALYs) for henholdsvis 65 og 56 år gamle pasienter.

Det er blitt estimert at å behandle aktuelle glioblastompasienter med Optune (ca. 30-50 pasienter årlig) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. [REDACTED]. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon

Merkostnaden per vunnet QALY, knyttet til behandling av glioblastom med Optune i kombinasjon med TMZ sammenlignet med TMZ monoterapi, ligger betydelig høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Modellens tidshorisont og livskvalitetsvektene utgjør de største usikkerhetsmomentene og har begge stor innvirkning på resultatene.

Vedlegg 1: Logg

Date	Milestone
22.11.2022	Metodevurdering bestilt av Bestillerforum for nye metoder hos Folkehelseinstituttet (FHI)
25.01.2023	Første møte mellom FHI og leverandøren
11.12.2023	Overføring av ansvar og oppgaver fra FHI til Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
26.02.2024	Dokumentasjon mottatt hos DMP
12.03.2024	Firmaet ble kontakt siden den innsendte dokumentasjonen og helseøkonomiske analysen ikke var i henhold til bestilling fra Bestillerforum
22.03.2024	Møte mellom DMP og leverandøren
21.05.2024	Tilbakemelding fra leverandøren om at de ikke kan levere tilstrekkelig dokumentasjon for subpopulasjonen eller monoterapi med Optune
03.06.2024	Sykehusinnkjøp ble informert at firmaet ønsker en prisforhandling for totalpopulasjon
08.10.2024	Rapport sendt til Sykehusinnkjøp og leverandøren
25.10.2024	Innsendt rapport til Nye metoder

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 15. Mai 2025

ID2022_119: Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) - ved behandling av glioblastom

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 8.10.2024, «Elektrisk feltterapi (Optune) ved behandling av glioblastom¹. Metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der modellen sammenligner pasienter som fikk Optune behandling mot kontrollgruppen som fikk temozolomid (TMZ) monoterapi.

Optune er tidligere vurdert av Beslutningsforum for pasienter med glioblastom (ID2018_053). Folkehelseinstituttet leverte et notat som vurderte behandling med Optune til pasienter med glioblastom basert på svensk metodevurdering (ID2018_053²). Beslutningsforum besluttet på bakgrunn av dette ikke å innføre Optune i kombinasjon med temozolomid (TMZ) til behandling av glioblastom.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (27.04.2020, sak 40-2020)

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 altfor høy.

Bestillerforum ønsket en ny vurdering av metoden alene eller i kombinasjon med legemidler for utvalgte grupper av glioblastompasienter, basert på genomsekvensering og biomarkører. Leverandøren leverte dokumentasjon basert på totalpopulasjon begrunnet med at de ikke hadde klinisk effektdokumentasjon på subgruppenivå. Helseeffektene og strukturen til den oppdaterte helseøkonomiske modellen ligner på metodevurderingen fra 2019. DMP har utført en forenklet metodevurdering av innsendt dokumentasjon.

¹[Elektrisk feltterapi \(Optune, Tumor Treating Fields\) - Indikasjon II - Nye metoder](#)

²[Elektrisk feltterapi \(Optune, Tumor Treating Fields\) - Nye metoder](#)



Pristilbud

Novocure har 16.04.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser på Optune Gio®:

Varenummer	Pris uten MVA	Pris med MVA
Pris fra metodevurdering, maks pris	240 000 NOK	300 000 NOK
Nytt pristilbud		

Prisene er per pasient, per måned og så lenge pasient står på behandling.

Leverandøren leverte inn et pristilbud i forbindelse med metodevurdering og beslutning i 2019.

Pristilbudet da var på ca. [redacted] Oppdatert pristilbud tilsier en rabatt på [redacted]

Kostnadseffektivitet

Direktoratet for medisinske produkter har gjennomført en forenklet metodevurdering av effekt- og sikkerhetsdataene for bruk av TTF (Optune) i kombinasjon med TMZ sammenlignet med TMZ monoterapi for behandling av glioblastom. Vurderingen er basert på en åpen, multisenter, randomisert fase III-studie (EF-14 studien) som ble publisert i 2017.

Leverandør har benyttet samme helseøkonomiske modell som ved ID2018_053 (for totalpopulasjonen). Til tross for identifiserte begrensninger knyttet til forutsetninger og inputdataene anvendt i modellen, ble modellen akseptert med visse modifikasjoner i samsvar med nasjonale retningslinjer, for å sikre tilpasning til norske forhold.

DMP skriver; *Direktoratet for medisinske produkter mener at ekstrapolering av effektdata over en 40-års periode for slike relativt små pasientgrupper, kan føre til betydelig usikkerhet. Ifølge kliniske eksperter er også tidshorisonten (40 år) for lang og det er ikke grunnlag for å bruke en tidshorisont som er lengre enn 20 år i den helseøkonomiske analysen. Tids-horisont for analysen er derfor kortet ned til 20 år.*

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
IKER fra metodevurdering	5 203 826 NOK/QALY
Oppdatert IKER, nytt pristilbud	

Til sammenligning med tidligere oppsummeringsrapport som fikk negativ beslutning var den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen i FHI sin oppsummering av svensk rapport på 2,61 millioner NOK. IKER med oppdatert pristilbud var [redacted]

DMP har beregnet at pasientpopulasjonen har et absolutt prognosetap (APT) på 14,15-21,85 gode leveår for henholdsvis 65 og 56 år gamle pasienter. Den helseøkonomiske modellen er basert på pasientene fra studien (EF-14) hvor pasientene var i snitt 56 år gamle. Median alder ved diagnosetidspunkt er 65 år.



Budsjettkonsekvenser

Ifølge Kliniske eksperter vil antall pasienter som vil være aktuelle for behandling med TTF i kombinasjon med TMZ være omtrent 30-50 pasienter årlig. Med tilbudt pris er budsjettkonsekvensen estimert til å ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. [REDACTED]

DMP skriver videre; *Direktoratet for medisinske produkter har valgt å kun inkludere behandlingskostnader for spesialisthelsetjenesten. Dette fordi Direktoratet for medisinske produkter mener at beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på de andre relaterte kostnadene i helse- og omsorgstjenesten og spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor betydning budsjettmessig.*

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er i dag ingen kontrakt eller anskaffelse på tilsvarende utstyr.

Dersom metoden blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 16.06.2025 kan metoden innføres når nødvendige avtaler er inngått.

Informasjon om refusjon av Optune Gio® i andre land;

Sverige: Besluttet innført i 2018 og revurdert i 2022³

MTP-rådets rekommendation till regionerna är:

- *att Optune bör användas vid underhållsbehandling av nydiagnostiserade patienter med supratentoriellt glioblastom tillsammans med temozolomid efter genomgången maximal reseksjon samt avslutad strålbehandling med samtidig kemoterapi.*
- *att använda den avtalskonstruktion för hyresavtal med gemensamma villkor för samtliga regioner som har upprättats i samverkan med företaget Novocure GmbH och Adda Inköpscentral AB.*

Følgende retningslinjer er identifisert «Tumörer i hjärna, ryggmärg och desshinnor Nationellt vårdprogram», oppdatert 29. august 2023 (v4.0)⁴

Danmark: Besluttet ikke innført 09.12.2024⁵

Behandlingsrådets anbefaling

Behandlingsrådet anbefaler ikke Optune® til behandling af gliom WHO grad 4.

Om anbefalingen

Anbefalingen tager udgangspunkt i, at den præsenterede evidens viser, at behandling med Optune® samlet set medfører begrænset absolut effekt i relation til patientoverlevelse. I tillegg hertil er evidensen for påvirkningen af patienternes livskvalitet og kognitive evner ikke entydig. Sluttelig utgjør behandling med Optune® en væsentlig og betydelig meromkostning relativt til effekten heraf, set i forhold til standardbehandling.

Rådet bemærker, at evidensen vedr. den kliniske effekt af Optune® er af lav til moderat kvalitet, og at der på nuværende tidspunkt kun er gjennomført ét randomiseret klinisk forsøg med teknologien, som representerer evidensgrunlaget for belysningen af Klinisk effekt og sikkerhet. Rådet vurderer, at evidensgrunlaget vedr. patientperspektivet er sparsomt og usikkert, og at patientpreferencer og

³ [Optune för behandling av glioblastom](#)

⁴ [Nationellt vårdprogram för tumörer i hjärna och ryggmärg](#)

⁵ [Optune til behandling af glioblastomer](#)



-opplevelser potensielt kan være væsentligt forskjellige blandt danske patienter med nydiagnostisert gliom WHO grad 4 set i relation til den dokumentation, der er præsenteret i ansøgningen.

De sundhedsøkonomiske beregninger, som ligger til grund for anbefalingen, er opdateret på baggrund af en genforhandling af prisen med ansøger, Novocure, foretaget i oktober 2024. Rådet vurderer fortsat, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den estimerede kliniske merværdi og omkostningerne til Optune® til behandling af nydiagnostisert gliom WHO grad 4 sammenlignet med standardbehandling.

Skottland (SMC): **Optune Gio® Tumour-Treating Field Therapy**⁶

We were asked to summarise the evidence on Optune®. Optune® is an innovative, portable and non-invasive device designed to prolong survival and slow disease progression in individuals with glioblastoma, IDH-wildtype. It generates alternating electrical fields, known as TTFields, which are delivered via electrodes called transducer arrays attached to a person's shaved scalp.

Expected – 5. Juni 2025

England (NICE/NHS): Ingen informasjon

Oppsummering

Inkrementell kostnadseffektivitetsratio i forenklet metodevurdering med tilbudt pris

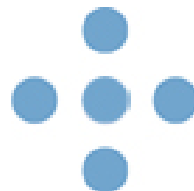
Dersom metoden blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 16.06.2025 kan metoden innføres når nødvendige avtaler er inngått.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Terje Kvale
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	25.10.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.10.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	16.04.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	15.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	203 dager hvorav 151 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 52 dager.	

⁶ [Optune Gio® Tumour-Treating Field Therapy | Scottish Health Technologies Group](#)



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 095 – 2025 ID2023_048: Pacemaker uten elektroledning til behandling av atrieflimmer og bradykardi - revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_048: Pacemaker uten elektroledning til behandling av atrieflimmer og bradykardi - revurdering

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Pacemaker uten elektroledning innføres til behandling av atrieflimmer og bradykardi.

Følgende vilkår gjelder:

Behandlingen skal kun tas i bruk for pasienter med:

- Kronisk nyresvikt stadium 5 (ESRD)
 - Tidligere endokarditt eller annen svært høy risiko for infeksjon i pacemaker ledning
 - Behov for epikardiell elektrode
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
 3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet når ny anskaffelse er gjennomført og kontrakt er signert mellom aktuell leverandør og de regionale helseforetak, tentativt avtale start utgangen av andre kvartal 2025.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2023_048: Pacemaker uten elektroledning til behandling av atrieflimmer og bradykardi - revurdering*

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2023_048: Pacemaker uten elektroledning til behandling av atrieflimmer og bradykardi - revurdering

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pacemaker uten elektroledning innføres til behandling av atrieflimmer og bradykardi.

Følgende vilkår gjelder:

Behandlingen skal kun tas i bruk for pasienter med:

- Kronisk nyresvikt stadium 5 (ESRD)
- Tidligere endokarditt eller annen svært høy risiko for infeksjon i pacemaker ledning
- Behov for epikardiell elektrode

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet når ny anskaffelse er gjennomført og kontrakt er signert mellom aktuell leverandør og de regionale helseforetak, tentativt avtale start utgangen av andre kvartal 2025.

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

Bakgrunn

Saken gjelder nytt medisinsk utstyr som tidligere er besluttet ikke innført i systemet for Nye metoder. Siden forrige beslutning har leverandør endret pris og levert ny dokumentasjon for metoden.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Innledning

Bradykardi er en unormalt langsom hjerterytme forårsaket av problemer i hjertets elektriske ledningsevne, ofte i sinus eller atrioventrikulærknuter. Symptomer inkluderer tretthet, svimmelhet, besvimelse, brystmerter og hjertebank, noe som påvirker livskvaliteten.

Pacemakerterapi, som leverer elektriske impulser for å opprettholde en normal hjerterytme, er den primære behandlingen for symptomatisk, ikke-reversibel bradykardi. Denne terapien kan forbedre og noen ganger forlenge livet. Regelmessige oppfølginger er avgjørende for å overvåke og justere pacemakere.

I 2020 ble det i Norge implantert 3 779 nye pacemakere, hvor de fleste var to-kammer pacemakere. De fleste pacemakere ble satt inn etter diagnoser av synkope, nesten synkope, bradykardi eller hjertestans. Den største aldersgruppen som fikk pacemakere var pasienter i alderen 61-80 år. Den årlige implantasjonsraten anslås av innsenderen (Medtronic Norge AS) til å være rundt 70 pasienter, primært ved større sykehus.

Micra™ Transcatheter Pacemaker System (Micra™) er en klasse III medisinsk utstyr utviklet for å behandle symptomatisk bradykardi. Den fikk CE-merkegodkjenning i april 2015 og godkjenning fra US Food and Drug Administration i april 2016. Micra™ er en ledningsfri enhet implantert direkte i høyre ventrikel, og skal redusere komplikasjoner forbundet med ledninger og subkutane lommer. Enheten er miniaturisert, med en aktiv fikseringsmekanisme og automatisert styring av pace-terskel for å maksimere batteriets levetid. Micra™ leveres via lår- eller hals vener ved hjelp av et spesialisert innførings- og leveringssystem. Enheten kan relokteres eller ekstraheres, om nødvendig. På slutten av batterilevetiden kan Micra™ slås av og ytterligere enheter kan implanteres om nødvendig.

Hensikt

Innsender, Medtronic Norge AS, presenterte Micra™ tidligere for vurdering i 2016. Denne revurderingen vurderer om innsenderen har fremlagt tilstrekkelig dokumentasjon for å vise at Micra™ har følgende fordeler sammenlignet med konvensjonelle transvenøse pacemakere:

- Lik eller bedre teknisk ytelse, pasientrelevant effekt og sikkerhet
- Lik eller redusert innvirkning på helsevesenets ressurser
- Er kostnadseffektiv

Innsenderen hevder at Micra™ har følgende fordeler sammenlignet med konvensjonelle pacemakere:

- Minimal infeksjonsrisiko, høyere livskvalitet; og eliminering av alle lednings- og lommekomplikasjoner. Innsenderen hevder at Micra tilbyr utvidet tilgang for høyrisikopasientgrupper (f.eks. pasienter med nyresykdom i sluttstadium (ESRD), høy infeksjonsrisiko og med begrenset venøs tilgang) som ikke kan få en konvensjonell transvenøs pacemaker.

Metode

Litteratursøk: DMP evaluerte innsenderens litteratursøk og utvalgsprosess for å sikre at alle relevante studier ble identifisert. Vi mener det er en ikke ubetydelig risiko for at dokumentasjonsgrunnlaget levert av innsender ikke er fullstendig.

Klinisk effekt: DMP evaluerte effekten til Micra™ ved å kritisk vurdere kvantifiseringen av effekten av teknologien og de relevante komparatorene på 26 utfallsmål presentert i dokumentasjonspakken. NOMA brukte data levert av innsender supplert med egne datauttrekk fra originale studier ved behov. NOMA gjennomførte metaanalyser for utfall der det var mulig, etter standardmetoder.

Helseøkonomi: Avsenderens analyse brukte en Markov-modell med en livstidshorisont for å sammenligne Micra™ med konvensjonelle transvenøse pacemakere (TVPM) i tre høyrisikogrupper: (1) ESRD, (2) tidligere infeksjon, og (3) pasienter med behov for epikardielle elektroder. NOMA's hovedanalyse justerte base-case ved å bruke en vektet ICER-tilnærming for pasientgruppene i hovedanalysen, for å beregne Micra™'s kostnadseffektivitet. Den primære driveren for modellen var sannsynligheten for infeksjon.

Resultater

Klinisk effektivitet: Dokumentasjonen for effekt og sikkerhet kommer fra 3 systematiske oversikter som varierer mellom dårlig (2) til middels kvalitet (1), én liten RCT, 7 prospektive og 10 retrospektive ikke-randomiserte studier. Studier rapporterte oppfølging til maksimalt 36 måneder. Teknisk ytelse (pacingterskel, pacing-impedans og R-bølge) ga ikke et klart bilde til fordel for Micra™. Micra™ ser ut til å være sammenlignbar med TVPM når det gjelder dødelighet på mellomlang og lang sikt. Noen studier har rapportert høyere korttids og sykehusdødelighet for Micra. Denne forskjellen kan bli tilskrevet pasientsелеksjon og henvisningsmønstre heller enn en iboende risiko ved Micra™. To studier tyder på potensielle forbedringer i livskvalitet etter 6 måneder. To små studier antyder også større tilfredshet med Micra™ vs. TVPM ved 3 og 6 måneder. Dataene som er tilgjengelige for Micra™ angående sikkerhet er blandede. Begge typer av pacemakere er forbundet med risiko, men Micra™ kan ha mer komplikasjoner på kort sikt (f.eks. perikardial effusjon eller perforasjon ved implantasjon) mens TVPM komplikasjoner kommer mer på lang sikt (ledningsforflytning, infeksjoner, etc.). NOMA's metaanalyse av prospektive studier viser sammenliknbare resultater for alle komplikasjoner for Micra™ vs. TVPM, mens retrospektive studier viser en lavere risiko for komplikasjoner for Micra™. Studier tyder på en potensiell fordel for Micra™ ved å redusere risikoen for klaffelekasje sammenliknet med TVPM, særlig trikuspidalklaffelekasje.

Helseøkonomi: I hovedanalysen (med vektet ICER for alle tre subgruppene) genererte Micra™ 0,1 ekstra QALYs sammenliknet med TVPM (3,59 mot 3,49), til en total kostnad på ca. NOK 156 000 for Micra™ mot NOK 125 000 for TVPM ($\Delta \approx$ NOK 31 000). Mens Micra™ var dyrere, ble det funnet å gi økte helsegevinster med en ICER på rundt NOK 329 000 per QALY, primært gjennom en reduksjon i infeksjonsraten, som var en stor bekymring i de høyrisikopasientgruppene som ble evaluert. Det mest gunstige scenarioet, forutsatt en reduksjon i Micra™ infeksjonsrisiko, resulterte i den laveste ICER på $\approx$ NOK 327 000 per QALY. Derimot førte scenarioet som antok ingen forskjell i infeksjonsrater mellom Micra™ og TVPM til den høyeste ICER, $\approx$ NOK 645 000 per oppnådd QALY. Sensitivitetsanalyse viste at infeksjonsrater hadde størst innvirkning på ICER, med variasjoner i odds for infeksjon mellom Micra™ og TVPM som i betydelig grad påvirket kostnadseffektiviteten. Høyere enhetskostnader økte ICER, forbedret batteriytelse, og økte kostnadseffektiviteten. Det vektete absolutte helsetapet (AS) ble funnet å være 4.0 QALYs (alvorlighetsgruppe 2). Å ta i bruk Micra™ for alle kvalifiserte pasienter i høyrisiko-undergruppene resulterer i en budsjetteffekt på NOK 10,3 millioner innen år 5, med de fleste kostnadene drevet av den første implantasjonen.

Diskusjon

Det meste av den innsendte dokumentasjonen for klinisk effekt gjaldt individer som er aktuelle for énkammer ventrikkelpacemaker og ikke spesifikt høyrisikopasienter. Det var to hovedutfordringer i den helseøkonomiske delen av dokumentasjonspakken. For det første: bortsett fra den sentrale studien, var data hentet fra andre studier enn de som ble brukt for klinisk effekt. For det andre: intervensjonen i studiene inkludert i den økonomiske modellen var ikke avgrenset til Micra™ Transcatheter Pacing System, (énkammer, ventrikkelpacemaker uten ledning), men kunne være alle typer pacemakere og implanterbare hjertestartere.

Den kliniske dokumentasjonen er for det meste basert på ikke-randomiserte studier basert på data for individer som er aktuelle for én-kammer ventrikkelpacemaker.

NOMA foreslår at de oppgitte kliniske dataene ikke samsvarer med innsenderens krav. Dette er viktig ettersom innsenderen presenterte aggregerte data i stedet for data som er spesifikke for høyrisikoundergruppene for hvem en trådløs pacemaker kan være det eneste behandlingsalternativet. Dette gjør det vanskelig å bestemme den faktiske effekten av Micra™ vs. TVPM. Flere studier er nødvendig for å bekrefte disse funnene i de aktuelle subgruppene. Mange av studiene er basert på registerdata som kan være unøyaktige og ufullstendige. Kildene mangler ofte langtidsoppfølging, noe som gjør det vanskelig å undersøke langtidseffekter av Micra™.

NOMA var ikke i stand til å presentere overordnede resultater for teknologiutvalg på grunn av studienes heterogenitet. Dataene om dødelighet og infeksjoner gitt i de ikke-randomiserte studiene viser at Micra™ er sammenlignbar med TVPM på alle tilgjengelige oppfølgingstidspunkter. Imidlertid vil disse utfallsresultatene være svært avhengig av valg av pasienter. Det var noen fordeler med hensyn til livskvalitet etter 6 måneder, men studiedeltakerne kan ha hatt betydelige baselinebegrensninger både fysisk og mentalt. Samlet sett indikerer ikke NOMAs vurdering at Micra™ er overlegen TVPM teknisk sett, gir høyere livskvalitet eller reduserer dødelighet og infeksjoner.

Micra™ pådrar seg høyere kostnader enn TVPM, men kan gi inkrementelle helsefordeler ved å redusere infeksjonsrelaterte komplikasjoner, spesielt viktig for pasienter med infeksjonshistorikk, komorbiditeter eller behov for epikardiale elektroder.

Men resultatene kommer fra Micra Coverage with Evidence Development (CED) studien justert for subgruppespesifikk risiko. Selv om det ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen, så antyder rekrutterte kliniske eksperter at Micra™ også kan være nyttig for pasienter med begrenset venetilgang eller som trenger midlertidig pacing ved endokarditt. Det gjenstår imidlertid betydelige usikkerhetsmomenter, spesielt når det gjelder langsiktige risikoer, samt generaliserbarheten av Cardiac Implantable Electronic Devices studiene (CIED-studiene) som brukes i modellen til de tiltenkte Micra™ undergruppene. Fraværet av RCTer kompliserer vurderingen av Micra™s effektivitet og sikkerhet, spesielt i høyrisikogrupper.

Konklusjon

Det nåværende dokumentasjonsgrunnlaget er heterogent og hovedsakelig sammensatt av ikke-randomiserte studier med små utvalgsstørrelser og korte oppfølgingsperioder. Litteratursøket var sannsynligvis ikke optimalt. Den generelle tilliten til dokumentasjonen ble vurdert som dårlig til svært dårlig, med høy risiko for skjevhet i mange studier. Et kritisk problem er ekstrapolering av aggregerte kliniske data til høyrisikoundergrupper som innsenderen hevder har fordeler av behandlingen.

Selv om Micra™ sannsynligvis ikke er dårligere enn TVPM for de fleste utfall, er det nødvendig med dokumentasjon av høyere kvalitet for å styrke tilliten til funnene. Kliniske eksperter antyder at nøye utvalgelse av pasienter og operatørs implantatekspertise fremstår som avgjørende for best mulige resultater.

Den vektete ICER-analysen basert på hovedanalysen tyder på at Micra™ kan være gunstig for høyrisikopasienter, spesielt de som ikke kan bruke tradisjonell pacing på grunn av infeksjonsrisiko, komorbiditeter eller behov for epikardiale elektroder. Selv om det fortsatt er usikkerhet på grunn av begrenset dokumentasjon i høyrisikopopulasjoner, bør utfordringene ved videre studier vurderes når man evaluerer Micra™s effektivitet og sikkerhet.

Appendix 1: Progress log/time-line (reverse order)

Date (DD.MM.YYYY)	Milestone
18.12.2024	Report finalised
31.05.2024	NOMA accepted the submission (project start)
28.05.2024	NOMA received the requested clarifications and revised documentation from submitter.
24.05.2024	Patient representative recruited
15.05.2024	Feedback from NOMA's initial assessment of documentation (pdf) file sent to the submitter.
29.04.2024	NOMA received first submission file
01.03.2024	Last clinical expert recruited (three in all)
19.06.2023	Single Technology Assessment commissioned

NOMA, Norwegian Medical Products Agency

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30.4.2025

ID2023_048: Pacemaker uten elektroledning – Revurdering - Til behandling av atrieflimmer og bradykardi

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 18.12.2024¹. Metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der pacemaker uten ledning Micra™ sammenlignes med pacemaker TVPM (Temporary, ventricular transvenous pacemaker).

Metodevurderingen belyser tre høyrisikogrupper:

1. pasienter med end-stage renal disease (ESRD)
2. pasienter med tidligere infeksjon
3. pasienter med behov for epikardielle elektroder

Micra TPS ble besluttet ikke innført ved pacemakerimplantasjon i Beslutningsforum 27.8.2018 med følgende beslutningstekst:

- Micra TPS, en pacemaker uten ledning, innføres ikke ved pacemakerimplantasjon.
- Prisen er for høy. Det kan ikke ut fra studier konkluderes om at bruk av Micra er sikrere, bedre eller gir færre komplikasjoner enn konvensjonelle prosedyrer som allerede er i bruk.

Leverandøren foreslo 11.4.2024 en revurdering av metoden med bakgrunn i at prisen på utstyret er endret og fordi det er kommet ny dokumentasjon.

I den nye metodevurderingen skriver DMP; *Micra™ Transcatheter Pacemaker System (Micra™) er en klasse III medisinsk utstyr utviklet for å behandle symptomatisk bradykardi. Den fikk CE-merkegodkjenning i april 2015 og godkjenning fra US Food and Drug Administration i april 2016.*

Micra™ er en ledningsfri enhet implantert direkte i høyre ventrikel, og skal redusere komplikasjoner forbundet med ledninger og subkutane lommer. Enheten er miniatyrisert, med en aktiv fikseringsmekanisme og automatisert styring av pace-terskel for å maksimere batteriets levetid.

¹ [id2023_048_pacemaker-uten-elektroledning_kun-offentlig-versjon.pdf](#)



Micra™ leveres via lår- eller halsvener ved hjelp av et spesialisert innførings- og leveringssystem. Enheten kan relokteres eller ekstraheres, om nødvendig.²

Pristilbud

Medtronic har 20.02.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Produkt	Pris uten MVA	Pris inkl. MVA
Micra™VR Implantable Pacemaker system, MC1VR01		

Det vil i tillegg til enhetskostnad pr pacemaker for Micra™ påløpe en prosedyrekostnad.

Kostnadseffektivitet

DMP har beregnet IKER for de tre aktuelle høyrisikogruppene samt en vektet IKER. Vektet IKER i metodevurderingen er NOK 329 000. I modellen genererte bruk av Micra en mernytte på 0,1 QALYs og merkostnad på 31 000 NOK, sammenlignet med TVPM.

DMP har illustrert usikkerhet i infeksjonsrate i sensitivitetsanalyse. Sensitivitetsanalyse viste at infeksjonsrater hadde størst innvirkning på IKER, med variasjoner i odds for infeksjon mellom Micra™ og TVPM som i betydelig grad påvirket kostnadseffektiviteten. I scenarioanalysene hvor infeksjonsraten ble variert resulterte i IKER fra 327 000- 645 000 NOK per QALY hvorav sistnevnte antok ingen forskjell i infeksjonsrate imellom Micra og TVPM.

DMP fant at det vektete absolutte helsetapet ble funnet å være 4.0 QALYs.

DMP skriver: *Basert på den innsendte dokumentasjonen i revurderingen av Micra™ (Pacemaker uten ledning) har DMP vurdert at pacemaker uten ledning kan være gunstig for høyrisikopasienter og da spesielt for de som ikke kan bruke tradisjonell pacing på grunn av infeksjonsrisiko, komorbiditeter eller behov for epikardiale elektroder. Selv om det fortsatt er usikkerhet på grunn av begrenset dokumentasjon i høyrisikopopulasjoner, bør utfordringene ved videre studier vurderes når man evaluerer Micra™'s effektivitet og sikkerhet.*

Kliniske eksperter antyder at nøye utvalgelse av pasienter og operatørs implantatekspertise fremstår som avgjørende for best mulige resultater. På tvers av de tre undergruppene antas det totalt 68 nye implantater pr. år.

Det var to hovedutfordringer i den helseøkonomiske delen av dokumentasjonspakken;

- Utenom hovedstudien ble data innhentet fra andre studier enn de som ble brukt til å vurdere klinisk effekt
- Intervensjonen i studiene inkludert i den økonomiske modellen var ikke avgrenset til Micra™ Transcatheter Pacing System, (énkammer, ventrikkelpacemaker uten ledning), men kunne være alle typer pacemakere og implanterbare hjertestartere.

² [id2023_048_pacemaker-uten-elektroledning_kun-offentlig-versjon.pdf](#)



Budsjettkonsekvenser

Den totale budsjettpåvirkningen ved å bytte fra TVPM til Micra™ over 5 år er anslått til ca. NOK 10,3 millioner. Kostnadene er hovedsakelig ved implantasjon og forblir stabile årlig. Antagelsen er at alle kvalifiserte pasienter får Micra™ hvert år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det foreligger nasjonale avtaler for levering av «Pacemakere og defibrillatorer (ICD)». Trådløs pacemaker (énkammer ventrikkelpacemaker) var ikke inkludert i den pågående avtalen.

En ny anskaffelsesprosess forventes å starte i andre kvartal 2025 med forventet avtaleoppstart 02.2027.

Dersom ID2023_048: pacemaker uten ledning, (Micra™ TPS) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.05.2025 vil;

- Trådløse pacemakere inkluderes i kommende anskaffelse med oppstart 01.02.2027.
- Det tegnes parallelle avtaler med de identifiserte leverandørene av trådløse pacemakere som knyttes til gjeldende kontrakt. Estimert oppstart ultimo andre kvartal 2025 og slutt dato 31.01.2027.
- Micra™ TPS bli tatt i bruk fra beslutningstidspunkt til aktuelle risikogrupper for å sikre at pasienter har tilgang frem til oppstart av nødvendige avtaler.

Informasjon om refusjon av Micra™ i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert

Danmark: Ingen beslutning identifisert

Skottland (SMC): **Besluttet innført basert på metodevurdering fra NICE,**

Det står i NICE [IPG626] (se under), *“This interventional procedures guidance is endorsed by Healthcare Improvement Scotland as required by the Health and Social Care Act (2012).”*

England (NICE/NHS): Metodevurdert og innført i spesialisthelsetjenesten 2018 [IPG626]³

Revurdering pågår. Forventes publisert November 2025 [GID-IPG10340]⁴

Utdrag fra anbefalingene (IPG626);

1.1 Evidence on the safety of leadless cardiac pacemaker implantation for bradyarrhythmias shows that there are serious but well-recognised complications. The evidence on efficacy is inadequate in quantity and quality:

- For people who can have conventional cardiac pacemaker implantation, leadless pacemakers should only be used in the context of research.

³ [Overview](#) | [Leadless cardiac pacemaker implantation for bradyarrhythmias](#) | [Guidance](#) | [NICE](#)

⁴ [Project information](#) | [Leadless cardiac pacemaker implantation for bradyarrhythmias](#) | [Guidance](#) | [NICE](#)



- For people in whom a conventional cardiac pacemaker implantation is contraindicated following a careful risk assessment by a multidisciplinary team, leadless cardiac pacemakers should only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research.

1.2 Clinicians wishing to do leadless cardiac pacemaker implantation for bradyarrhythmias in people who cannot have conventional cardiac pacemaker implantation should:

- Inform the clinical governance leads in their NHS trusts.
- Ensure that patients and their carers understand the uncertainty about the procedure's safety and efficacy compared with conventional pacemaker implantation, and provide them with clear written information. In addition, the use of [NICE's information for the public on leadless cardiac pacemaker implantation for bradyarrhythmias](#) is recommended.

1.3 Further research in people who could have conventional cardiac pacemaker implantation should report the patient selection criteria and compare leadless pacemakers with conventional pacemakers. Follow-up should be for at least 5 years and outcomes should include adverse events, symptom relief, quality of life and device durability in the long-term.

1.4 Clinicians should enter details about all patients having leadless cardiac pacemaker implantation for bradyarrhythmias onto the [National Institute for Cardiovascular Outcomes Research database](#) and review local clinical outcomes.

1.5 The procedure should only be done in specialist centres by clinicians with specific training on, and supervised experience in, inserting the device. Centres where this procedure is done should have both cardiac and vascular surgical support for emergency treatment of complications.

1.6 NICE advises clinicians to follow the [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency's \(MHRA\) Expert Advisory Group recommendations on leadless cardiac pacemaker therapy](#).

1.7 NICE may review this procedure on publication of further evidence.



Oppsummering

Basert på den innsendte dokumentasjonen i revurderingen av Micra™ (Pacemaker uten ledning) har DMP vurdert at pacemaker uten ledning kan være gunstig for høyrisikopasienter og da spesielt for de som ikke kan bruke tradisjonell pacing på grunn av infeksjonsrisiko, komorbiditeter eller behov for epikardiale elektroder. Kliniske eksperter antyder at nøye utvalgelse av pasienter og operatørs implantatekspertise fremstår som avgjørende for best mulige resultater.

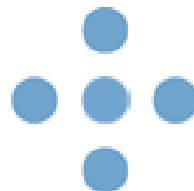
Den totale budsjettpåvirkningen ved å bytte fra TVPM til Micra™ over 5 år er anslått til ca. NOK 10,3 millioner. Kostnadene er hovedsakelig ved implantasjon og forblir stabile årlig. Antagelsen er at alle kvalifiserte pasienter får Micra™ hvert år.

Dersom ID2023_048: pacemaker uten ledning, (Micra™ TPS) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.05.2025 kan Micra™ bli tatt i bruk fra beslutningstidspunkt til aktuelle risikogrupper når ny anskaffelse er gjennomført og kontrakt er signert mellom aktuell leverandør og de regionale helseforetak, tentativt avtale start utgangen av andre kvartal 2025.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Terje Kvale
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	18.12.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.01.2025	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.02.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.04.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	133 dager hvorav 33 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 100 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 096 – 2025 ID2014_022: Autolog Stamcelletransplantasjon til behandling av multipel sklerose (MS) hos pasienter med multipel sklerose som progredierer på tross av høyeffektiv B-cellerettet behandling.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2014_022: Autolog Stamcelletransplantasjon til behandling av multipel sklerose (MS) hos pasienter med multipel sklerose som progredierer på tross av høyeffektiv B-cellerettet behandling.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Autolog stamcelletransplantasjon innføres midlertidig med vilkår til behandling av multipel sklerose (MS).

Følgende vilkår gjelder:

- Inflammatorisk aktivitet: Pasientene skal vise tegn til inflammatorisk sykdom, målt både klinisk og radiologisk – som hovedregel med flere nye T2-lesjoner og/eller kontrastladende lesjoner på MR av hjerne og ryggmarg, selv om pasienten mottar høyeffektiv MS-behandling.
- Alder: Behandlingen vurderes primært for yngre pasienter, veiledende under 55 år og ofte under 45 år.
- Funksjonsnivå: Pasientene bør ha begrenset funksjonsnedsettelse, veiledende en EDSS <6.0, og fortrinnsvis EDSS <4, slik at de går uten hjelpemidler og er relativt selvhjulpne.
- Behandlingen skal kun tas i bruk av pasienter med multipel sklerose som progredierer på tross av høyeffektiv B-cellerettet behandling.
- Det forutsettes at pasienter som mottar HMAS inkluderes i MS-registeret, da dette er et viktig tiltak for å sikre kunnskapsgenerering.

2. Behandlingen innføres midlertidig frem til endelige resultater fra RAM-MS-studien foreligger.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2014_022: Autolog Stamcelletransplantasjon til behandling av multippel sklerose (MS) hos pasienter med multippel sklerose som progredierer på tross av høyeffektiv B-cellerettet behandling.

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2014_022: Autolog Stamcelletransplantasjon til behandling av multipel sklerose (MS) hos pasienter med multipel sklerose som progredierer på tross av høyeffektiv B-cellerettet behandling.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at autolog stamcelletransplantasjon midlertidig innføres med vilkår til behandling av multipel sklerose (MS).

Følgende vilkår gjelder:

- Inflammatorisk aktivitet: Pasientene skal vise tegn til inflammatorisk sykdom, målt både klinisk og radiologisk – som hovedregel med flere nye T2-lesjoner og/eller kontrastladende lesjoner på MR av hjerne og ryggmarg, selv om pasienten mottar høyeffektiv MS-behandling.
- Alder: Behandlingen vurderes primært for yngre pasienter, veiledende under 55 år og ofte under 45 år.
- Funksjonsnivå: Pasientene bør ha begrenset funksjonsnedsettelse, veiledende en EDSS <6.0, og fortrinnsvis EDSS <4, slik at de går uten hjelpemidler og er relativt selvhjulpne.
- Behandlingen skal kun tas i bruk av pasienter med multipel sklerose som progredierer på tross av høyeffektiv B-cellerettet behandling.
- Det forutsettes at pasienter som mottar HMAS inkluderes i MS-registeret, da dette er et viktig tiltak for å sikre kunnskapsgenerering.

Behandlingen innføres midlertidig frem til endelige resultater fra RAM-MS-studien foreligger.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder søknad om midlertidig innføring av utprøvende behandling utenfor godkjent indikasjon.

Vedlegg:

1. Søknader fra fagmiljøet

Bestillerforum for Nye Metoder

Sendt via e-post til nyemetoder@helse-sorost.no

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler:

Tormod K Bjånes

Dato:

25.04.2025

Anbefaling om midlertidig innføring av HMAS hos en subgruppe av MS-pasienter

Hva saken gjelder

Fagmiljøene i nevrologi og blodsykdommer både ved Haukeland universitetssjukehus (HUS) og Oslo universitetssykehus (OUS) har i fellesskap utarbeidet søknader om å etablere behandlingstilbud for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) til en subgruppe av pasienter med multipel sklerose som progredierer på tross av høyeffektiv B-cellerettet behandling. Dette for å sikre denne pasientgruppen et effektivt behandlingstilbud etter lukking av RAM-MS-studien, der resultatene er forventet å foreligge i 2026.

HMAS i denne settingen er angitt å være aktuell for 5-10 pasienter per år på landsbasis, med behandlingstilbud fordelt mellom HUS og OUS.

Søknadene fra HUS og OUS ligger hhv. som vedlegg 1 og 2 til dette brevet, og inkluderer mer utfyllende detaljer om sykdommen, om foreslåtte kriterier for HMAS og om dagens vitenskapelige kunnskapsgrunnlag.

Anbefaling

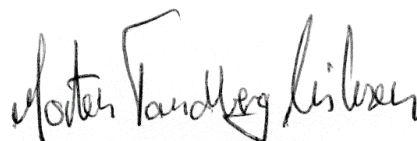
Søknadene er drøftet i fellesskap mellom fagdirektørene og legemiddelfaglige rådgivere ved HUS og OUS i møte 25. april 2025, og følgende oppsummering representerer enstemmig konsensus:

- Det anbefales midlertidig innføring av HMAS ihht. beskrivelse i søknadene, frem til endelige resultater fra RAM-MS-studien foreligger
- Det forutsettes at pasienter som mottar HMAS inkluderes i MS-registeret, da dette oppfattes som et viktig tiltak for å sikre kunnskapsgenerering, som er i tråd med intensjonen i beslutning i [sak ID2014_022 i Nye Metoder](#); «*Alle pasienter som får tilbud i Norge om autolog stamcelletransplantasjon ved multipel sklerose skal være omfattet av et vitenskapelig studium.*»

Med vennlig hilsen



Marta Ebbing
Fagdirektør HUS



Morten Tandberg Eriksen
Fagdirektør OUS

 HELSE BERGEN Haukeland universitetssjukehus	Søknads- og vurderingsskjema - behandling med legemiddel til gruppe av pasienter etter unntaksordningen i systemet for Nye metoder	
Kategori: []	Dato gyldig til: 16.10.2024	
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Fellesdokumenter/Pasientbehandling	Versjon: 1.07	
Dok. eier: Marta Ebbing	Skjema	
Dok. ansvarlig: Kjernegruppen for HF-finansierte legemidler	Dok.id: D70468	

Til Fagdirektør i Helse Bergen HF, Haukeland universitetssjukehus.

Skjema i Word-format: <https://handbok.helse-bergen.no/docs/pub/DOK70468.docx>

Søknad fylles ut i Word-format og sendes til: legemiddelsoknader@helse-bergen.no

Les gjennom regelverket her før du fyller ut skjema: <https://nyemetoder.no/om-systemet/unntaksordning>

Søknad om behandling med legemiddel som er til metodevurdering til en gruppe av pasienter

Andre aktuelle skjema:

[Søknads- og vurderingsskjema - behandling med legemiddel til enkeltpasient etter unntaksordningen i systemet for Nye metoder](#)

[Søknads- og vurderingsskjema - behandling med legemiddel til enkeltpasient off-label eller off-licence](#)

[Søknads- og vurderingsskjema - behandling med legemiddel til gruppe av pasienter off-label eller off-licence](#)

OBS! Eventuelle utfyllende opplysninger, for eksempel uttalelse fra Ekspertpanelet eller lignende, sendes som PDF-vedlegg i samme e-post som søknaden, og ikke i papirform via internpost. Vær nøye med å sikre at pasientsensitive opplysninger ikke fremgår av dokumenter som sendes via e-post.

Bakgrunnsopplysninger				
Legemiddel det søkes om unntak for (generisk navn)	Autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon/ høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) for multipel sklerose (MS)			
Indikasjon/bruksområde det søkes om unntak for (inkl ICD-kode)	G35 Multipel skleropse			
Er legemidlet til vurdering i Nye metoder for aktuell indikasjon? Se pågående metodevurderinger her.	Ja	Avslått i 2015. Ny søknad om 2 år når svar på RAM-MS foreligger.	Nei	
Er legemidlet tidligere vurdert på gruppenivå for aktuell indikasjon? Se tidligere og gjeldende beslutninger her.	Ja		Nei	X
Søkende enhet				
Dato				
Behandlingsansvarlig lege, evt. kontaktlege				
Nivå 2-leder				

Begrunnelse for omsøkt behandling	
Etablert behandling for aktuell indikasjon	Multipel sklerose (MS) er en immunmediert lidelse med høy prevalens i Norge (203/100 000), som tilsvarer om lag 13 000 personer. Lidelsen debuterer ofte i ung voksen alder (alder ved diagnose 30 år), affiserer mest kvinner og er en viktig årsak til nedsatt livskvalitet og arbeidsuførhet. De fleste har en attackvis sykdom (relapsing MS, RRMS) med kortvarige forverringer med hel eller delvis remisjon av nevrologiske funn og symptomer, mens 5-15% debuterer med en progressiv sykdom med jevn nevrologisk forverring (progressiv MS, PMS). Det finnes ingen kur mot sykdommen, men sykdomsbegrensende behandling. Registerstudier viser at høyeffektiv sykdomsbegrensende behandling tidlig i sykdomsforløpet bedrer langtidsutsikter. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte eller autolog stamcellebehandling (HMAS) er en potent behandling som har vært i

Søknads- og vurderingsskjema - behandling med legemiddel til gruppe av pasienter etter unntaksordningen i systemet for Nye metoder

Versjon:
1.07

Begrunnelse for omsøkt behandling

	bruk som utprøvende behandling og i studier ved MS siden 1995. Ved HMAS fjernes autoreaktive immunceller og kroppen bygger opp et nytt immunforsvar fra egne stamceller. Behandlingen viser god sikkerhetsprofil og god sykdomsbegrensende effekt (se artikkel 1, 3, 4, 5 og 6) I Norge ble HMAS gitt som utprøvende behandling mot MS første gang i 2011 på Haukeland Universitetssykehus og det ble i 2015 gjort en metodevurdering (https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport_2015_23_MS_Stamceller.pdf). Man konkluderte i 2015 med at evidensen for behandlingen var lav og at det burde gjøres en randomiserte kliniske studie av effekten. På bakgrunn av dette ble RAM-MS studien startet. RAM-MS, en randomisert kontrollert studie som sammenligner HMAS og høyeffektiv MS-behandling, ble initiert i 2018 som resultat av dette (https://helse-bergen.no/ram-ms). Studien har inkludert pasienter fra 2018 til februar 2025 og er nå fullinkludert (96 pasienter inkludert fra Norge, Sverige, Danmark og Nederland). De endelige resultatene fra studien vil imidlertid ikke foreligge før om 2 år. Totalt i og utenom RAM-MS studien er det ved HUS transplantert 96 MS-pasienter fra hele Norge (artikkel 3 viser langtidseffekter av behandlingen). De siste årene har det kommet ny b-cellerrettet behandling (rituksimab) mot MS, som mange pasienter med RRMS har god nytte av i mange år. Noen få progredierer raskt på tross av denne behandlingen. Det er denne pasientgruppen som bør ha et behandlingstilbud i form av AHSCT. Dette er også den gruppen som har vist seg å ha best effekt av denne typen behandling (se artikkel 5).
Faglig bakgrunn for omsøkt behandling, inkl. antatt effekt	Fagmiljøet har vurdert at AHSCT kan gi en vesentlig større effekt for den aktuelle pasientgruppen sammenlignet med konvensjonelle behandlinger. Samtidig viser data at behandlingen har en akseptabel sikkerhetsprofil for nøye utvalgte pasienter. Et gruppeunntak vil gjøre det mulig å opprettholde behandlingskontinuitet for de mest sårbare MS-pasientene frem til de endelige resultatene fra RAM-MS studien foreligger.
Vurdering av sikkerhet/bivirkninger av omsøkt behandling	Vi har allerede behandlet 96 MS-pasienter med denne typen behandling. Det har ikke vært noen dødsfall eller behov for intensivbehandling og sikkerheten vurderes som god og med en akseptabel bivirkningsprofil.
Konsekvenser av å ikke tilby omsøkt behandling	For enkelte pasienter med særlig aggressiv MS, finnes det ingen annen etablert behandling som kan stoppe sykdomsutviklingen. For disse pasientene vil manglende tilbud kunne resultere i permanent funksjonssvikt og i verste fall død av MS.
Kort beskrivelse av behandlingsplan, inkludert stoppkriterier	Vi ønsker å søke om gruppeunntak for en pasientgruppe definert av følgende nevrologiske kriterier: MS-diagnose: Pasientene skal ha en etablert diagnose av multippel sklerose. Inflammatorisk aktivitet: Pasientene skal vise tegn til aktiv inflammatorisk sykdom, målt både klinisk og radiologisk – med flere nye T2-lesjoner og/eller kontrastladende lesjoner på MR av hjerne og ryggmarg, selv om pasienten mottar høyeffektiv MS-behandling.

Søknads- og vurderingsskjema - behandling med legemiddel til gruppe av pasienter etter unntaksordningen i systemet for Nye metoder

Versjon:
1.07

Begrunnelse for omsøkt behandling

	3. Alder: Behandlingen vurderes primært for yngre pasienter, veiledende under 55 år og ofte under 45 år. 4. Funksjonsnivå: Pasientene bør ha begrenset funksjonsnedsettelse, veiledende en EDSS <6.0, og fortrinnsvis EDSS <4, slik at de går uten hjelpemidler og er relativt selvhjulpne. Disse kriteriene samsvarer med kriterier for inklusjon i RAM-MS, og er også i henhold til ferske, internasjonale anbefalinger fra de internasjonale medisinskfaglige organisasjonene European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) og European Council for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (se artikkel 1). Pasienter som tilfredsstiller nevrologiske indikasjonskriterier må påfølgende vurderes av hematolog med tanke på antatt tolerabilitet av behandlingen. Det er hematolog som tar den endelige avgjørelsen om hvorvidt transplantasjon kan gjennomføres. Kvinner under 35 år får tilbud om fertilitetsutredning/tiltak.
Særlige forhold (eks sjelden sykdom)	Ikke aktuelt

Kostnader (beregnet så godt det lar seg gjøre se fotnote for tips)

Estimert antall pasienter i Helse Bergens opptaksområde med aktuell diagnose	HBE 1-3. Landsbasis 5-10.
Estimert antall pasienter nasjonalt med aktuell diagnose	Anslår 5-10 pasienter fra hele Norge som vil falle inn under de foreslåtte kriteriene per år.
Kostnader per måned med omsøkt behandling	Engangsbehandling med HSCT koster omkring 600.000 NOK.
Kostnader per måned med etablert behandling	Avhengig av hvilken MS-behandling som blir gitt. Medikamentkostnader varierer fra 10.000 til omkring 230.000 NOK/år. Unge pasienter kan ha behandlingsbehov over 20 år.
Behov for ekstra personellressurser i tilknytning til behandling	Siden det dreier seg om et begrenset antall pasienter, vil behandlingen kunne gjennomføres med de personellressurser avdelingen har til rådighet i dag.

Vurdering fra nivå 2-leder

Nytt kunnskapsgrunnlag, potensielt stor helsegevinst for ung pasientgruppe. Søknaden støtte av Medisinsk klinikk nivå 2.

Relevant litteratur (vitenskapelige artikler, rapporter mv.) – helst med lenker

Artikkel 1. Anbefalinger fra EBMT og ECTRIMS om HSCT ved MS

Muraro PA, Mariottini A, Greco R, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder—recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol*. 2025;21(3):140-158. doi: 10.1038/s41582-024-01050-x. Lenke: [Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder — recommendations from ECTRIMS and the EBMT | Nature Reviews Neurology](#)

Artikkel 2. Helseøkonomianalyse av HSCT-behandling utført ved HUS

Gottschlich KN, Zolic-Karlsson Z, Aas E, et al. Healthcare utilization and costs associated with autologous haematopoietic stem cell transplantation in Norwegian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2024;84:105507. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105507. [Healthcare utilization and costs associated with autologous haematopoietic stem cell transplantation in Norwegian patients with relapsing remitting multiple sclerosis - ScienceDirect](#)

Artikkel 3. Langtidsoppfølging av HSCT gjort utenom RAM-MS ved HUS

Kvistad CE, Lehmann AK, Kvistad SAS, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Long-term follow-up data from Norway. *Mult Scler* 2024;30:751-4. DOI: 10.1177/13524585241231665. [Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Long-term follow-up data from Norway - PMC](#)

Artikkel 4. Samarbeidsprosjekt mellom HUS og MSBASE på effekt av HSCT-behandling

Kalincik T, Sharmin S, Roos I, et al. Comparative effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplant vs fingolimod, natalizumab, and ocrelizumab in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2023;80:702-13. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1184. [Comparative Effectiveness of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant vs Fingolimod, Natalizumab, and Ocrelizumab in Highly Active Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis | Demyelinating Disorders | JAMA Neurology | JAMA Network](#)

Artikkel 5. Artikkel om sammenheng mellom tidligere behandling og effekt av HSCT ved MS, basert på MS-pasienter behandlet ved HUS og i Sverige

Kvistad SAS, Burman J, Lehmann AK, et al. Impact of previous disease-modifying treatment on safety and efficacy in patients with MS treated with AHSCT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:844-8. DOI: 10.1136/jnnp-2022-328797. [Impact of previous disease-modifying treatment on safety and efficacy in patients with MS treated with AHSCT - PMC](#)

Artikkel 6. Første artikkel om HSCT-behandlede MS-pasienter ved HUS

Kvistad SAS, Lehmann AK, Trovik LH, et al. Safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler* 2020;26:1889-97. DOI: 10.1177/1352458519893926. [Safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis in Norway - Silje Agnethe Stokke Kvistad, Anne Kristine Lehmann, Linn Hereide Trovik, Einar Klæbo Kristoffersen, Lars Bø, Kjell-Morten Myhr, Øivind Torkildsen, 2020](#)

Søknads- og vurderingsskjema - behandling med legemiddel til gruppe av pasienter etter unntaksordningen i systemet for Nye metoder

Versjon:
1.07

Til [Behandlingsansvarlig lege/kontaktlege]
Kopi: [Nivå 2-leder]
Fagdirektør i Helse Vest, [Fornavn Etternavn]

Vurdering ved fagdirektør i Helse Bergen

Vurderingstema

Søknaden med vedlegg ble mottatt [dato] og er anbefalt av [nivå 2-leder].

Søknaden [gjelder/gjelder ikke] unntaksordningen.

Det forventes god effekt av [legemiddelet] hos denne pasientgruppen, fordi [sett inn begrunnelse].

Behandlingsplan er skissert og stoppkriterier definert.

Forventet behandlingsvarighet er [sett inn antall måneder/år].

Konsekvens av å ikke tilby behandlingen vil være [sett inn vurdering].

Kostnader per pasient per år er estimert til å være [antall] kroner og vil potensielt kunne gjelde [antall] pasienter nasjonalt.

Det [er/er ikke] beregnet ekstra personellressurser for gjennomføring av aktuell behandling.

Vurdering og konklusjon

Søknaden er vurdert av fagdirektør/ assisterende fagdirektør i samråd med [sett inn navn/tittel på hvem som har vurdert søknaden sammen med fagdirektør/ assisterende fagdirektør].

Kostnaden for behandlingen [kan/kan ikke] forsvares ut fra prioriteringskriteriene i [prioriteringsforskriften § 2](#) og [§ 2a](#).

Søknaden [anbefales/anbefales ikke] sendt til det interregionale fagdirektørmøtet for behandling.

Videre oppfølging dersom søknaden innvilges

Effekten av legemiddelbehandlingen må evalueres jevnlig etter forhåndsbestemt plan som dokumenteres i pasientjournal, jf. [pasientjournalforskriften § 6](#).

Eventuelle bivirkninger mv. må meldes til Bivirkningsregisteret, jf. [bivirkningsregisterforskriften](#).

Dersom legemiddelet skal gis utenfor sykehus, vil nærmere beskrivelse av fremgangsmåte for reseptforskriving være å finne i dokumentet [Gruppevedtak for off-label/off-licence legemiddelbehandling i Helse Bergen HF \(helse-bergen.no\)](#)

Dato

[Klipp inn signatur]

[Fornavn Etternavn]
Fagdirektør / assisterende fagdirektør



Vedlegg til:
 Utprøvende behandling med legemiddel utenfor indikasjon
 («off-label»). (Dok-id: 137402)

Til Medisinsk direktør, Oslo universitetssykehus

Søknadsskjema for pasientgruppe eller enkeltpasient om bruk av legemiddel «off-label» eller «off-licence».

Se gjennom regelverket før du fyller ut skjema: [eHåndbok - Utprøvende behandling med legemiddel utenfor indikasjon \(«off-label»\).](#) ([ous-hf.no](#))

For søknad om legemiddel som er under metodevurdering i systemet for Nye metoder, benytt skjema: [eHåndbok - Søknadsskjema - behandling med legemiddel til enkeltpasient etter unntaksordningen for Nye Metoder.](#) ([ous-hf.no](#))

OBS for eventuelle utfyllende opplysninger, f.eks uttalelse fra Ekspertpanelet eller lignende, sendes som pdf-vedlegg i samme e-post som søknaden, og ikke i papirform via internpost. Vær nøye med å sikre at pasientens identitet (ut over NPR-ID) ikke fremkommer av dokumenter som sendes via e-post.

Søknaden sendes: OUSHF PB Legemiddelsøknader: legemiddelsoknader@ous-hf.no.

Bakgrunnsopplysninger	
Søkende klinikk og avdeling:	Nevrologikken, Nevrologisk avdeling
Dato:	28.03.25
Behandlingsansvarlig(e) lege(r)	overlege Gro Owren Nygaard og Prof. Elisabeth G. Celius ved Nevrologisk avdeling i samarbeid med utførende enhet, Avdeling for Blodsykdommer v seksjonsleder Tobias Gedde-Dahl
Klinikkleder:	Eva Bjørstad
Legemiddel det søkes om (generisk navn og handelsnavn)	Autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon (AHSCT)/ høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) for multipel sklerose (MS)
Gjelder søknad til	☐ Enkeltpasient ☒ Gruppe
Antall pasienter forventet per år i HSØ	5
Indikasjon for bruk av legemiddel (inkl ICD-10-kode)	G 35 multipel sklerose
Dosering	Engangsbehandling etter standardprotokoll

Søknaden gjelder	sett X
Behandling utenfor godkjent indikasjon (off-label)	x
Behandling med legemiddel uten norsk markedsføringstillatelse (off-licence/ godkjenningfritak/ uregistrert)	

Pasientopplysninger	
NPR-ID	(sett inn NPR-ID fra DIPS)
Kjønn	
Fødselsår	
Bosatt i opptaksområde for helseforetak	
Kort sykehistorie	
Tidligere behandling	

Søknad for pasientgruppe eller enkeltpasient om bruk av legemiddel utenfor godkjent markedsføringstillatelse («off-label»).		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF		Nivå: 1
Version: 1	Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Godkj. av: Morten Tandberg Eriksen	Dato: 19.12.2024	Side 1 av 7

Faglig begrunnelse for ønsket behandlingsvalg

1. Etablert behandling for aktuell indikasjon:

Multipel sklerose (MS) er en immunmediert lidelse med høy prevalens i Norge (203/100 000), som tilsvarer om lag 13 000 personer. Lidelsen debuterer ofte i ung voksen alder (alder ved diagnose 30 år), affiserer mest kvinner og er en viktig årsak til nedsatt livskvalitet og arbeidsuførhet. De fleste har en attakkvis sykdom (relapsing MS, RRMS) med kortvarige forverringar med hel eller delvis remisjon av nevrologiske funn og symptomer, mens 5-15% debuterer med en progressiv sykdom med jevn nevrologisk forverring (progressiv MS, PMS).

Det finnes ingen kur mot sykdommen, men sykdomsbegrensende behandling. Registerstudier viser at høyeffektiv sykdomsbegrensende behandling tidlig i sykdomsforløpet bedrer langtidsutsikter.

Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte eller autolog stamcellebehandling (HMAS) er en potent behandling som har vært i bruk som utprøvende behandling og i studier ved MS siden 1995. Ved HMAS fjernes autoreaktive immunceller og kroppen bygger opp et nytt immunforsvar fra egne stamceller. Behandlingen viser god sikkerhetsprofil og god sykdomsbegrensende effekt (se artikkel 1, 3-8)

I Norge ble HMAS gitt som utprøvende behandling mot MS første gang i 2011 og det ble i 2015 gjort en metodevurdering (https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport_2015_23_MS_Stamceller.pdf). Man konkluderte i 2015 med at evidensen for behandlingen var lav og at det burde gjøres en randomisert kliniske studie av effekten.

På bakgrunn av dette ble RAM-MS studien startet. RAM-MS, en randomisert kontrollert studie som sammenligner HMAS og høyeffektiv MS-behandling, ble initiert i 2018 som resultat av dette (<https://helse-bergen.no/ram-ms>). Studien har inkludert pasienter fra 2018 til februar 2025 og er nå fullinkludert (96 pasienter inkludert fra Norge, Sverige, Danmark og Nederland). De endelige resultatene fra studien vil imidlertid ikke foreligge før om 2 år.

Totalt i og utenom RAM-MS studien er det ved HUS behandlet 96 pasienter og fra 2021 er det behandlet 8 pasienter ved OUS. Behandlingen er velkjent for Avdeling for Blodsykdommer på OUS og det har ikke vært noen komplikasjoner ved behandling av denne pasientgruppen.

De siste årene har vi tatt i bruk b-cellerettet behandling (rituximab) mot MS, som mange pasienter med RRMS har god nytte av i mange år. Noen få pasienter har sykdomsaktivitet på tross av denne behandlingen eller har en svært aggressiv sykdom allerede fra start. Det er disse pasientgruppene som bør ha et behandlingstilbud i form av HMAS. Dette er også disse gruppene som har vist seg å ha best effekt av denne typen behandling (Artikkel 1, 3-8)).

2. Faglig bakgrunn for omsøkt behandling, inkludert antatt effekt – dokumentasjon

(Kort og overordnet. Unngå for detaljert anamnese av personvern hensyn.)

En tilsvarende søknad er sendt fra fagmiljøet på Haukeland til deres fagdirektør.

Fagmiljøet i Norge (Nasjonalt kompetansenettverket for MS) og fagmiljøene på Haukeland og i HSØ bestående av nevrologer og hematologer har vurdert at HMAS kan gi en vesentlig større effekt for den aktuelle pasientgruppen sammenlignet med konvensjonelle behandlinger. Samtidig viser data at behandlingen har en akseptabel sikkerhetsprofil for nøye utvalgte pasienter.

Et gruppeunntak vil gjøre det mulig å opprettholde behandlingskontinuitet for de mest sårbare MS-pasientene frem til de endelige resultatene fra RAM-MS studien foreligger.

En tilgang på dette for den aktuelle pasientgruppen vil være på linje med europeiske anbefalinger fra nevrologiske og hematologiske fagmiljøer (se vedlegg 1).

I våre naboland Sverige og Danmark er denne behandlingen allerede en del av offisielt godkjent behandling for denne gruppen pasienter.

2.1 Er pasientgruppen stor, men fortsatt uten publiserte resultater fra fase III-studier?

Det eksisterer en fase tre studie og en fase to studie med positive resultater, men med sammenligningsgrupper som er utdatert i forhold til dagens behandling. (Se artikkel 5 og 6). Studien RAM-MS som ledes fra Haukeland universitetssjukehus er fullinkludert, resultater forventes tidligst om to år.

2.2 Er pasientgruppen så liten at fase III-studier ikke er gjennomførbare?

Nei, se over.

Søknad for pasientgruppe eller enkeltpasient om bruk av legemiddel utenfor godkjent markedsføringstillatelse («off-label»).	Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF	Nivå: 1
Version: 1	Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Godkj. av: Morten Tandberg Eriksen
	Dato: 19.12.2024	Side 2 av 7

2.3 Er pasientgruppen svært liten, etter definisjonen i rammeverket (<5 pasienter per år i Norge)?

På bakgrunn av søknadene om individuelt unntak for denne behandlingen ved OUS de siste årene, og rekrutteringen til RAM-MS Nasjonalt, anslår vi at om lag 10 pasienter fra hele Norge vil falle inn under de foreslåtte kriteriene per år. Det vil være hensiktsmessig om de som hører til HSØ behandles på OUS *(anslagsvis 5 pasienter per år), mens de som ikke hører til HSØ behandles på Haukeland sykehus. Avdeling for Blodsykdommer ved OUS har kapasitet til vår andel av pasientene.

2.4 Foreligger det en prediktiv markør som sannsynliggjør effekt?

Dette er en behandling som kun er aktuell dersom vanlig høyeffektiv behandling ikke er tilstrekkelig. De internasjonale europeiske kriteriene (artikkel 1) har en oversikt over prediktive markører som sannsynliggjør effekt og kriteriene for behandling er i samsvar med dette.

2.5 Hvilke type studie(r) er framlagt som evidensgrunnlag?

Artikkel 1: europeisk konsensusanbefaling

Artikkel 2: helseøkonomisk analyse av effekt

Artikkel 3: observasjonsstudie av effekt og sikkerhet av HMAS i Norge

Artikkel 4: Observasjonsstudie av effekt av HMAS internasjonalt

Artikkel 5: Fase 2 studie av HMAS

Artikkel 6: Fase 3 studie av HMAS

Artikkel 7: Observasjonsstudie av HMAS ved aggressiv MS

Artikkel 8: kronikk om stamcellebehandling i Norge med kort kunnskapsoppsummering

2.6 Er de framlagte studien(e) publisert med artikkel i et anerkjent fagtidsskrift med fagfelleevaluering?

Artikkel 1-7 er fagfellevurderte artikler i anerkjente fagtidsskrift, artikkel 8 er en kronikk med en kort kunnskapsoppsummering.

3. Sammenlikning for prioritering

3.1 Er legemiddelet godkjent av Beslutningsforum på annen indikasjon?

HMAS er etablert behandling mot maligne blodsykdommer og brukes unntaksvis også til andre alvorlige autoimmune lidelser

3.2 Hvis slik godkjenning foreligger: Er den dokumenterte effekten på indikasjonen det søkes om i samme størrelsesorden eller bedre?

Evidensen for HMAS ved MS er minst like god som for andre autoimmune lidelser (som systemisk sklerose) og er brukt i større omfang internasjonalt (Artikkel 1).

3.3 Hvis slik godkjenning ikke foreligger: Er kostnaden ved behandlingen, relativt til helsegevinsten, etter beste skjønn i samme størrelsesorden som kostnad-nytte-nivåer i saker som er besluttet i Beslutningsforum?

Det er nylig gjort en helseøkonomisk analyse av HMAS i Norge, se artikkel 2. Etter vårt beste skjønn er kostnad-nytte nivået for denne behandlingen i samme størrelsesorden som andre saker som er besluttet i Beslutningsforum.

4. Vurdering av sikkerheten (bivirkninger) av behandlingen?

Det er behandlet over 100 MS-pasienter med denne typen behandling i Norge og over 3000 pasienter er behandlet i Europa. Det har ikke vært noen dødsfall i Norge og behandlingsrelaterte dødsfall i Europa falt fra 1,3 % på begynnelsen av 2000-tallet til 0,2 % de siste ti årene. (Artikkel 1).

Stamcellebehandling kan være krevende for pasientene. De fleste mister håret, og alle trenger sykehusinnleggelse med støttebehandling i akutfasen. De vanligste komplikasjonene er lymfopen feber (30 %), infeksjon og

Søknad for pasientgruppe eller enkeltpasient om bruk av legemiddel utenfor godkjent markedsføringstillatelse («off-label»).		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF		Nivå: 1
Version: 1	Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Godkj. av: Morten Tandberg Eriksen	Dato: 19.12.2024	Side 3 av 7

elektrolyttforstyrrelser (30 %), og mange trenger blodprodukter (77 %). Infeksjonsfaren er imidlertid forbigående og lav etter tre måneder. 10–20 % utvikler sekundær autoimmunitet, hyppigst stoffskiftesykdom, og opp mot 40 % av kvinnene opplever prematur overgangsalder og infertilitet (Artikkel 1 og 3). Den vanligste konvensjonelle behandlingen ved attackvis MS er i dag rituksimab eller annen immundempende behandling. Disse medikamentene gir også økt risiko for infeksjoner, som i motsetning til ved stamcellebehandling øker med tiden (artikkel 8).

5. Konsekvenser av å ikke tilby omsøkt behandling

For enkelte pasienter med særlig aggressiv MS, finnes det ingen annen etablert behandling som kan stoppe sykdomsutviklingen. For disse pasientene vil manglende tilbud kunne resultere i permanent funksjonssvikt og i verste fall død av MS.

6. Beskrivelse av behandlingsplan (herunder klinisk kontroll f.eks røntgenundersøkelse, blodprøvetaking m.m.)

I samarbeid med fagpersonell på Haukeland Universitetssjukehus og med nasjonalt konsensus innen fagmiljøet ønsker vi å søke om gruppeunntak for en pasientgruppe definert av følgende nevrologiske kriterier:

1. **MS-diagnose:** Pasientene skal ha en etablert diagnose av multippel sklerose.
2. **Inflammatorisk aktivitet:** Pasientene skal vise tegn til inflammatorisk sykdom, målt både klinisk og radiologisk – som hovedregel med flere nye T2-lesjoner og/eller kontrastladende lesjoner på MR av hjerne og ryggmarg, selv om pasienten mottar høyeffektiv MS-behandling.
3. **Alder:** Behandlingen vurderes primært for yngre pasienter, veiledende under 55 år og ofte under 45 år.
4. **Funksjonsnivå:** Pasientene bør ha begrenset funksjonsnedsettelse, veiledende en EDSS <6.0, og fortrinnsvis EDSS <4, slik at de går uten hjelpemidler og er relativt selvhjulpne.

Disse kriteriene er i henhold til ferske, internasjonale anbefalinger fra de internasjonale medisinskfaglige organisasjonene European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) og European Council for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (se artikkel 1).

Pasienter som tilfredsstiller nevrologiske indikationskriterier må påfølgende vurderes av hematolog med tanke på antatt tolerabilitet av behandlingen. Det er hematolog som tar den endelige avgjørelsen om hvorvidt transplantasjon kan gjennomføres. Kvinner under 35 år får tilbud om fertilitetsutredning/tiltak.

Pasientene følger standardisert behandling og oppfølging hos hematolog og nevrolog ([eHåndbok - HMAS fase 3 - Høydosebehandling og oppfølging av pasient med multippel sklerose \(MS\)](#)).

7. Stoppkriterier dersom behandlingen ikke har tilsiktet effekt eller uønskede bivirkninger.

Når, hvordan og konsekvens.

Dette er en engangsbehandling.

8. Relevant litteratur (vitenskapelige artikler, rapporter, retningslinjer mv.) – helst med lenker

Artikkel 1. Anbefalinger fra EBMT og ECTRIMS om HSCT ved MS

Muraro PA, Mariottini A, Greco R, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder—recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol*. 2025;21(3):140-158. doi: 10.1038/s41582-024-01050-x. Lenke: [Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder — recommendations from ECTRIMS and the EBMT | Nature Reviews Neurology](#)

Artikkel 2. Helseøkonomianalyse av HSCT-behandling

Gottschlich KN, Zolic-Karlsson Z, Aas E, et al. Healthcare utilization and costs associated with autologous haematopoietic stem cell transplantation in Norwegian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2024;84:105507. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105507. [Healthcare utilization and costs associated with autologous haematopoietic stem cell transplantation in Norwegian patients with relapsing remitting multiple sclerosis - ScienceDirect](#)

Artikkel 3. Langtidsoppfølging av HSCT i Norge

Kvistad CE, Lehmann AK, Kvistad SAS, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Long-term follow-up data from Norway. *Mult Scler* 2024;30:751-4. DOI: 10.1177/13524585241231665. [Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Long-term follow-up data from Norway - PMC](#)

Søknad for pasientgruppe eller enkeltpasient om bruk av legemiddel utenfor godkjent markedsføringstillatelse («off-label»).		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF		Nivå: 1
Version: 1	Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Godkj. av: Morten Tandberg Eriksen	Dato: 19.12.2024	Side 4 av 7

Artikkel 4. Internasjonal studie om effekt av HSCT-behandling

Kalincik T, Sharmin S, Roos I, et al. Comparative effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplant vs fingolimod, natalizumab, and ocrelizumab in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2023;80:702-13. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1184.

[Comparative Effectiveness of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant vs Fingolimod, Natalizumab, and Ocrelizumab in Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | Demyelinating Disorders | JAMA Neurology | JAMA Network](#)

Artikkel 5. Fase to studie av stamcellebehandling

Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F et al. [Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial.](#) *Neurology* 2015; 84: 981–8.

Artikkel 6 Fase tre studie av stamcellebehandling

Burt RK, Balabanov R, Burman J et al. [Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial.](#) *JAMA* 2019; 321: 165–74.

Artikkel 7 kronikk om stamcellebehandling i Norge (med kort kunnskapsoppsummering)

Nygaard GO, Holmøy T. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2024 Feb 7;144(2). doi: 10.4045/tidsskr.23.0770. Print 2024 Feb 13. PMID: 38349100 **Free article.** English, Norwegian.

[Norwegian health service should offer stem cell therapy for multiple sclerosis.](#)

Kostnader (beregnet så godt det lar seg gjøre)

Kostnader per måned med omsøkt behandling	HMAS er en engangsbehandling estimert til 600 000 (NOK)
Kostnader per måned med etablert behandling	Etablert behandling er årlig behandling, avhengig av medikament, estimert til årlig legemiddelutgift på 10 000-250 000 (NOK)

Vurdering fra klinikkleder (eller medisinsk rådgiver for klinikkleder)

Vurdering fra avd.leder NEV er at søknaden bør godkjennes. Når endelig resultater av norsk randomisert studie foreligger vil det gjøres ny metodevurdering. Gruppeunntak bør gjelde fram til dette tidspunktet.

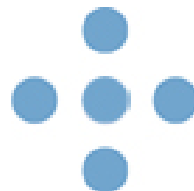
Vurdering og konklusjon

NB! Hvis pasienten tilhører annet HF enn OUS, må det HF også gi tillatelse til bruk

☐ **Godkjent**☐ Ikke godkjent

Underskrift, dato

Veiledning for resept (hvis innvilget søknad og legemiddelet skal gis utenfor sykehus)	
- For å sikre at pasienten slipper egne utlegg ved uthenting, må eResept utformes i henhold til veiledning under (H-resept eller hvit resept), og pasienten oppfordres til å hente eller få tilsendt legemiddelet fra et av sykehusapotekene i HSØ. - Det bør kun skrives ut én pakke om gangen i oppstartsfasen før effekt og bivirkninger er evaluert. - Dersom oppstart av behandling haster bør sykehusapoteket kontaktes på telefon, eller pasienten kan bestille klargjøring av resept på nett: Bestill klargjøring av medisiner.	
Legemiddelet skrives på H-resept	- I merknadsfeltet angis «<i>Utprøvende behandling</i>» - Indikasjon for behandling angis under «<i>Velg refusjonskode</i>» for H-reseptrefusjon.
Legemiddelet skrives som «hvit» resept, dvs eResept uten refusjon. Pasienten tilhører OUS HF	- I merknadsfelt angis «<i>Utprøvende behandling</i>». Sendes: Regnskap Inngående faktura Klinikk og avdeling Oslo universitetssykehus HF Regnskap Inngående faktura Postboks 4950 Nydalen 0424 Oslo - Indikasjon for behandling angis under «Kommentar til legemiddelbehandlingen»
Legemiddelet skrives som «hvit» resept, dvs eResept uten refusjon, pasienten tilhører annet HF/sykehus. Forutsetter godkjenning av HF/sykehus som skal fakturere.	- I merknadsfelt angis «<i>Utprøvende behandling</i>». Faktura til det HF/sykehus pasienten tilhører etter pasientens folkeregistrerte adresse. Påføres at det er godkjent av i aktuelt HF/sykehus. - Indikasjon for behandling angis under «Kommentar til legemiddelbehandlingen»



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 097 – 2025 ID2016_002: Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)- ny pris
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2016_002: Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)- ny pris

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Følgende vilkår gjelder:

Imbruvica (ibrutinib) skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR).

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2016_002: Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)- ny pris

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2016_002: Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)- ny pris

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ibrutinib (Imbruvica) innføres som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Følgende vilkår gjelder:

Imbruvica (ibrutinib) skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse av et legemiddel som tidligere er besluttet innført i systemet for Nye metoder. Indikasjonsutvidelsen er besluttet ikke innført to ganger tidligere, saken tas til beslutning på nytt basert på nytt pristilbud med [REDACTED]

Vedlegg og lenker:

1. Logg

2. Lenke til [rapport](#)

VURDERING AV IMBRUVICA

Kva er Imbruvica (ibrutinib)?

Imbruvica (ibrutinib) er eit legemiddel som brukast til å behandle vaksne pasientar med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, ei form for blodkreft. Imbruvica kan både brukast åleine og saman med ein støttemedisin¹. Imbruvica skal brukast i staden for dagens standardbehandling til pasientar med sjukdommen. Standardbehandling for dei pasientane som blir vurdert her er ulike kombinasjonar av cellegift og antistoff, såkalla kjemoimmunterapi.

Kor alvorleg er kronisk lymfatisk leukemi?

Kronisk lymfatisk leukemi er ein sjukdom kor kvite blodceller, B-lymfocytar, utkonkurerar dei normale cellene i beinmergen (der blodcellene blir laga) og i lymfeknutar. Det er den vanlegaste forma for blodkreft i Noreg og om lag 350 personar får diagnosen årleg. Sjukdommen rammar i hovudsak eldre og gir ofte lite kliniske symptom. Dei aller fleste som blir råka av kronisk lymfatisk leukemi har ingen plager når diagnosen blir stilt. Etter kvart oppstår det symptom som skuldast svikt i produksjonen av normale blodceller. Dette kan mellom anna gi store lymfeknutar, slappheit og infeksjonar. Mange med sjukdommen treng ikkje behandling og kan ha normale leveutsikter, men hos nokre har sjukdommen eit meir alvorleg forløp. Dette gjeld særleg pasientar med nokre spesielle forandringar i kreftcellene som gjer at cellene får ekstra uheldige eigenskapar. Desse har også ofte dårlegare effekt av behandling enn andre pasientar. Mellom anna er skadar i ein signalveg inne i cellene som heiter TP53 (17p-delesjon/TP53-mutasjon) knytt til dårlegare prognose og behandlingseffekt, men også andre forandringar, som tap av genetisk materiale (delesjon) på kromosom 11 (11q-delesjon) og umutert IGHV-gen, er viktige.

Kven kan få behandling med Imbruvica?

Imbruvica er frå før tatt i bruk til pasientar med kronisk lymfatisk leukemi som har fått anna behandling tidlegare og til ubehandla pasientar *med* 17p-delesjon/TP53-mutasjon. I denne metodevurderinga er det tidlegare ubehandla pasientar *utan* 17p-delesjon/TP53 mutasjon som blir vurdert. I utgangspunktet dekkjer vurderinga både pasientar med og utan 11q-delesjon, men sidan gruppa med 11q-delesjon blir vurdert i [ei anna metodevurdering](#), er dei ikkje rekna med her. Kva for kjemoimmunterapi som blir brukt til desse pasientane i dag er mellom anna avhengig av i kva grad pasienten kan tole den aktuelle behandlinga. Legemiddelfirmaet Janssen-Cilag har berre levert dokumentasjon for pasientar som er for gamle (over 70 år) og/eller sjuke til å tole den sterkaste kjemoimmunterapibehandlinga (fludarabin, syklofosamid og rituksimab, forkorta FCR), og det er derfor berre behandlingstrengande eldre, svakare

Kva er ei metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderingar [her](#).

Kva meiner vi med eit *godt leveår*? Du kan lese meir om kva vi meiner med eit godt leveår [her](#).

Kva er kronisk lymfatisk leukemi? Du kan lese om sjukdommen på helsenorge.no

¹ Anti-CD20-antistoff, enten rituksimab eller obinutuzumab. I norsk klinisk praksis er det hovudsakleg rituksimab som er aktuelt å nytte til pasientar med KLL.

pasientar som ikkje er eigna for FCR-behandling og som ikkje har 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon, Legemiddelverket her har gjort vurderingar for. Denne gruppa utgjer truleg opp mot 80 pasientar årleg.

Kva nytte har Imbruvica?

Det er først aktuelt å starte behandling av kronisk lymfatisk leukemi når ein får symptom frå sjukdommen. Det finnest i dag ingen legemiddel som kan gjere ein heilt frisk, og målet med behandlinga er derfor å bremse utviklinga og gi betre overleving og livskvalitet. Imbruvica blokkerer funksjonen til eit protein i kreftcellene som er viktig for at kreftcellene skal overleve og flytte seg målretta rundt i kroppen. Dette gjer at det blir laga mindre kreftceller i kroppen.

Kva for legemiddel ein vel til behandling av kronisk lymfatisk leukemi må tilpassast kvar enkelt pasient og avhenger mellom anna av alder, allmenntilstand, symptom og utviklinga til sjukdommen. Til pasientar utan forandringane 11q-delesjon eller 17p-delesjon/TP53-mutasjon og som ikkje toler behandling med FCR, er behandling med mildare kjemoimmunterapi som bendamustin + rituksimab, forkorta BR, eller klorambucil + rituksimab aktuelle i dag. Av desse behandlingane er BR den mest effektive, men har også meir biverknader enn klorambucil + rituksimab. Klorambucil + rituksimab blir derfor berre nytta til dei aller eldste og svakaste pasientane.

Korleis er nytten av behandlinga undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Imbruvica til pasientar med tidlegare ubehandla KLL er undersøkt i fleire kliniske studiar. Dei tre mest relevante studiane inkluderte til saman over 1000 pasientar som vart trekt ut til å få behandling anten med Imbruvica (åleine eller i kombinasjon med ein støttemedisin²) eller med BR eller klorambucil (åleine eller i kombinasjon med ein støttemedisin³). I studiane følgde ein pasientane over fleire år og undersøkte kor mange i kvar gruppe som framleis var i live utan at sjukdommen hadde vidareutvikla seg (progrediert). Desse tre studiane viste at sjukdommen ikkje hadde progrediert etter to år hos 80 til 88 % av pasientane som var behandla med Imbruvica, mot 74 % for pasientar behandla med BR og 34-37 % av pasientane som hadde fått klorambucilbasert behandling. Den eine studien viste at fleire av pasientane som blei behandla med Imbruvica var i live etter to år enn pasientane som blei behandla med klorambucil (98 % mot 85 %), mens studie to viste ingen forskjell (86 % mot 85 %) når Imbruvica og klorambucil blei samanlikna og begge behandlingane blei gitt saman med støttemedisin (obinutuzumab). I studien kor Imbruvica blei samanlikna med BR var det heller ingen forskjell i overleving; i denne studien var over 90 % av pasientane framleis i live etter to år.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiane og budsjettmodellen som legemiddelfirmaet Janssen-Cilag har laga. I studiane er Imbruvica samanlikna med dei behandlingane som er tilgjengelege for den aktuelle pasientgruppa i norsk klinisk praksis i dag. Studiane inkluderer pasientar som ikkje toler den kraftigaste

² Rituksimab eller obinutuzumab

³ Rituksimab eller obinutuzumab

kjemoimmunoterapibehandlinga FCR, og kan derfor i all hovudsak reknast som representative for pasientgruppa som Janssen-Cilag har sendt inn dokumentasjon for. I dei kliniske studiane har effekten av Imbruvica blitt studert over ulike tidsrom, opp mot fem år. Studiane viser at Imbruvica bremsar utviklinga av KLL meir enn dagens behandling og gjer at det tar lenger tid før pasientane treng ny behandling. Effekten er vesentleg større samanlikna med klorambucilbasert behandling enn BR. Resultata for overleving viser at pasientane lev om lag like lenge uavhengig om dei får Imbruvica, BR eller klorambucil med støttebehandling.

Kronisk lymfatisk leukemi er ein sjukdom som for dei fleste pasientane har eit langvarig, kronisk forløp og som ikkje i seg sjølv er dødeleg. Sjukdomsutviklinga er påverka av fleire andre faktorar enn kva for behandling pasienten får første gang han eller ho mottok behandling. Mellom anna vil kor frisk pasienten er elles og kva for forandringar som skjer i kreftcellene verke inn på kva for behandling pasientane får dersom dei treng fleire behandlingsrundar. Desse faktorane vil også vere med å påverke overlevinga til pasienten.

I tillegg til faktorane over, har dokumentasjonen og studiane nokre svakheiter som bidreg til at det er utfordringar med å vurdere kva nytte behandlinga med Imbruvica vil ha for norske pasientar over tid:

- Studiane er ikkje eigna til å gi eit totalbilette av kva for behandling som samla sett gir best utfall for pasienten. Det manglar studiar som t.d. samanliknar BR gitt først og Imbruvica ved progresjon mot Imbruvica gitt først og BR ved progresjon.
- Det er fleire pasientar med i studiane som har skada TP53-signalveg. Desse pasientane har truleg størst nytte av behandling med Imbruvica og har allereie tilgang på behandlinga i norsk klinisk praksis. At desse pasientane er med i studiane kan gjere at studiane viser ein større meireffekt av Imbruvica enn det ein vil sjå for pasientgruppa som blir vurderte i denne metodevurderinga.

Kva kostar Imbruvica

Det kostar om lag 65.000 kroner for ein månads legemiddelbehandling med Imbruvica, dersom dosering blir gitt i tråd med bruksretteleinga for korleis et legemiddels skal brukast i preparatomtalen.

Kva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasientar som blir behandla med Imbruvica får ein vesentleg lengre periode utan at sjukdommen vidareutviklar seg enn pasientar som blir behandla med klorambucil. Samanlikna med BR er nytten ikkje like tydeleg. Sjølv om det går lenger tid før sjukdommen vidareutviklar seg, er det ikkje sett at dette gjer at pasientane lev lenger. Dette kan mellom anna skuldast at pasientar som får dagens standardbehandling vil ha mogelegheit til å få Imbruvica dersom sjukdommen vidareutviklar seg også i dag. I tillegg er det vesentleg at kronisk lymfatisk leukemi sjeldan er ein dødeleg sjukdom. Det må vi ta omsyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Sidan Imbruvica gjer at det lenger tid før pasienten treng å få ny behandling enn med dagens standardbehandling. Dette påverkar kostnader av behandlinga. Imbruvica er eit legemiddel som gis til pasienten heilt til sjukdommen vidareutviklar seg eller pasienten ikkje toler behandlinga slik at dei samla behandlingarkostnadane blir høge. Dette skil seg frå legemidla som nyttast i dag og som Imbruvica blir

samanlikna mot: desse har til felles at behandlingstida er tidsavgrensa og legemidla blir gitt til pasientane med faste intervall over eit tidsrom på opptil eit år.

Ein månads behandling med Imbruvica kostar om lag 65 000 kroner⁴ for kvar pasient. Det tilsvarar rundt 765 000 kroner for eit års behandling. Dersom pasienten toler behandlinga vil ein vanlegvis fortsetje med Imbruvica heilt til pasienten får tilbakefall og kreftsjukdommen vidareutviklar seg. Dei fleste vil derfor stå på behandling i mange år.

Sjølv med god behandling vil ikkje kronisk lymfatisk leukemi kunne kurerast. En person med sjukdommen vil derfor kunne oppleve lågare livskvalitet enn ein person heilt utan sjukdom, og sjølv om kronisk lymfatisk leukemi oftast ikkje er dødeleg, vil dei som blir råka få færre «gode leveår» enn ein heilt frisk person. For å kunne rekne på forholdet mellom nytte og kostnad ved bruk av Imbruvica må vi rekne om prisen til det vi kallar kostnaden for eit «godt leveår» (på fagspråket kalla «kvalitetsjustert leveår»). Sidan dette er ei forenkla metodevurdering, er ikkje kostanden for eit «godt leveår» blitt talfesta. Kostnadane for BR og klorambucil er relativt like, men sidan nytten for Imbruvica er størst samanlikna med klorambucil, kan ein venta at kostnadane for helseforbetringa ein får med Imbruvica (målt som «gode leveår») vil vere lågare for pasientar som i dag får klorambucilbasert behandling enn for pasientar som får BR.

Kven avgjer om Imbruvica skal takast i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringa av sjukehusmedisin er å gjere ei vurdering av kostnaden ved den helseforbetringa (målt som «gode leveår») ein får med det nye legemiddelet samanlikna med den behandlinga ein gir i dag. Sidan dette er ei forenkla vurdering har vi ikkje talfesta desse. Kor mykje det norske samfunnet er villig til å betale for eit «godt leveår», er avhengig av kor alvorleg sjukdommen er. Beslutningsforum, som er sett saman av direktørane for helseføretaka, fattar avgjerda om innføring av nye behandlingar i norske sjukehus.

⁴ Berekningane er basert på den apoteka sin maksimale utsalspris inkludert meirverdiavgift, såkalla maksimal AUP.

LOGG

Bestilling:	ID 2016_002
Bestillingsordlyd:	Hurtig metodevurdering gjennomføres for Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS
Preparat:	Imbruvica
Virkestoff:	Ibrutinib
Indikasjon:	Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
ATC-nr:	L01EL01
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidinga	21-10-2014
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	04-02-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2020
Klinikarar kontakta første gang	23-09-2021
Legemiddelverket bedt om ytterlegare dokumentasjon	11-05-2021, 31-08-2021
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	17-06-2021, 21-09-2021
Rapport ferdig:	28-04-2022
Saksbehandlingstid:	492 dagar, av desse var 58 dagar i påvente av ytterlegare opplysningar frå legemiddelfirma. Dette gjer ei reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 434 dagar.
Saksutgreiarar:	Gudrun Seeberg Boge Camilla Hjelm
Kliniske ekspertar	Geir Erland Tjønnfjord, OUS I tillegg er det nytta innspel frå dei relaterte metodevurderingane ID2019_100 (G. Tjønnfjord) og ID2020_033 (P. Meyer).
Legemiddelverket er ansvarleg for innhaldet i rapporten. Kliniske ekspertar har bidrege med opplysningar om norsk klinisk praksis innan fagfeltet. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i noko konsensusprosess eller hatt ein «peer-review» funksjon.	

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 2. mai 2025

ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) – ny pris

Bakgrunn

Ibrutinib (Imbruvica) er en Brutons tyrosinkinase hemmer (BTK-hemmer) som er godkjent til flere indikasjoner. Det aktuelle notatet omhandler ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet KLL.

Det vises til forenklet metodevurdering av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 08.08.2022, tidligere prisnotater og beslutninger i Beslutningsforum for nye metoder for ibrutinib og andre BTK-hemmere, godkjente preparatomtaler samt åpen anbudskonkurranse for onkologi.

Godkjent indikasjon:

Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Saken har vært behandlet i Beslutningsforum ved to tidligere anledninger:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (22.05.2023)

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20 til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53 mutasjon/11q-delesjon med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.



Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (12.12.2022)

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20 til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53 mutasjon/11q-delesjon med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
2. Legemiddelkostnaden for Imbruvica er for høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for Imbruvica tas i betraktning.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Ibrutinib er tidligere innført til behandling av KLL i følgende saker:

- ID2013_030: Ibrutinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med KLL som:
 - har fått minst én behandling tidligere, eller
 - førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunoterapi ikke er egnet til behandling av KLL¹
- ID2022_067: ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks til behandling av tidligere ubehandlede voksne med KLL².
- ID2020_033: ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av KLL hos tidligere ubehandlede pasienter med del 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller (11q22) mutasjon.

Ibrutinib er også innført til flere andre indikasjoner utover KLL.

Det vises dessuten til beslutningen om å innføre zanubrutinib (Brukinsa) til behandling av voksne pasienter med KLL i Beslutningsforum 17.03.2025. Zanubrutinib er en annen BTK-hemmer som er et behandlingsalternativ ved aktuell indikasjon. Zanubrutinib ble innført i Beslutningsforum med vilkår som begrenser behandlingen til pasienter som er uegnet for kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR):

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (17.03.2025):

1. Zanubrutinib (Brukinsa) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Følgende vilkår gjelder: Zanubrutinib (Brukinsa) skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Innføring av zanubrutinib til behandling av KLL for pasienter som er uegnet for FCR antas å overlappe med pasientpopulasjonen som omfattes av denne aktuelle saken om ibrutinib.

¹ ID2013_030 <https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-i/>

² ID2022_067 <https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-venetoklaks-venclxyto/>



I åpen anbudskonkurranse 2507 onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre innen området blod- og lymfekreft:

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre ved overlappende indikasjoner
- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling

Pristilbud

J&J har 24.04.2025 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
586171	Imbruvica, kapsel 140 mg, 28 stk	19 576,60 NOK	
392962	Imbruvica, kapsel 280 mg, 28 stk	39 117,00 NOK	
143617	Imbruvica, kapsel 420 mg, 28 stk	58 657,30 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 764 640 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 420 mg ibrutinib hver dag i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er [REDACTED] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av ibrutinib til aktuell indikasjon.

BTK-hemmeren zanubrutinib (Brukinsa) er innført som monoterapi til voksne pasienter med KLL som er uegnet for behandling med FCR. I åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer sammenlignes ibrutinib, zanubrutinib og akalabrutinib ved overlappende indikasjoner.

Sykehusinnkjøp har satt opp en oversikt over gjeldende månedskostnader til aktuelle BTK-hemmere som gjelder fra og med 01.05.2025:

Behandling	Månedskostnad (RHF-AUP) inkl mva
Brukinsa (zanubrutinib)	
Calquence (akalabrutinib)	
Imbruvica (ibrutinib)	

Kostnadseffektivitet av behandling med ibrutinib i kombinasjon med antiCD20-antistoff er ikke vurdert. Legemiddelkostnadene forbundet med behandling med rituksimab, ligger imidlertid på et beskjedent kostnadsnivå da dette har gått av patent. Dersom obinutuzumab brukes i kombinasjon med ibrutinib vil det føre til betydelige merkostnader.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon. Med ny pris for Imbruvica blir behandlingen [REDACTED] enn behandling med allerede innført BTK-hemmere.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Imbruvica blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.05.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: innført med begrensninger til behandling av KLL, ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Lenke: https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?id=svpages_0&query=imbruvica

Danmark: innført med begrensninger til behandling av KLL, ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon. Kombinasjonsbehandling med rituksimab er ikke innført på grunn av at J&J ikke har innsendt dokumentasjon.

«Virksomheden har trukket sin ansøgning, og Medicinrådet ønsker ikke at fortsætte vurderingen af egen drift. Derfor er sagsbehandlingen afbrudt.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/sog?q=imbruvica>

Skottland (SMC): innført med begrensninger som monoterapi til behandling av KLL, ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon. Kombinasjonsbehandling med rituksimab eller obinutuzumab er ikke innført på grunn av at J&J ikke har innsendt dokumentasjon.

“Indication under review: In combination with rituximab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.”

“Indication under review: In combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this setting. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland»

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=imbruvica>

England (NICE/NHS): innført med begrensninger til behandling av KLL, ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon. Kombinasjonsbehandling med rituksimab eller obinutuzumab er ikke innført på grunn av at J&J ikke har innsendt dokumentasjon.

“NICE is unable to make a recommendation on ibrutinib (Imbruvica) with rituximab for untreated chronic lymphocytic leukaemia because Janssen did not provide an evidence submission.”

“NICE is unable to make a recommendation on ibrutinib (Imbruvica) with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma in adults because Janssen did not provide an evidence submission.”

Lenke: <https://www.nice.org.uk/search?q=imbruvica>



Oppsummering

Ny og betydelig redusert pris på Imbruvica har medført behov for revurdering av beslutningen vedrørende ibrutinib monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi.

Legemiddelkostnadene med Imbruvica som monoterapi er, med ny pris, [REDACTED]

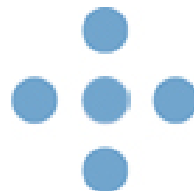
[REDACTED] Kostnadseffektivitet av behandling med ibrutinib i kombinasjon med antiCD20-antistoff er ikke vurdert.

Dersom Imbruvica blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.05.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.04.2025	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	24.04.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	02.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	8 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 098 – 2025 ID2016_057: Voretigene Neparvovec (Luxturna) til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler – oppdatert vurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2016_057: Voretigene Neparvovec (Luxturna) til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler – oppdatert vurdering

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Voretigene neparvovec (Luxturna) videreføres til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt

administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2016_057: Voretigene Neparvovec (Luxturna) til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler – oppdatert vurdering

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2016_057: Voretigene Neparvovec (Luxturna) til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler – oppdatert vurdering

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, revurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at voretigene neparvovec (Luxturna) videreføres til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

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

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

Bakgrunn

Saken gjelder en revurdering av et legemiddel som tidligere er besluttet innført i systemet for Nye metoder. Det var ved innføring (Beslutningsforum den 26.04.2021) usikkerhet knyttet til langtidseffekten av Luxturna, og behandlingen er svært kostbar. Et vilkår i beslutningen om innføring var derfor at firma skulle levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering innen 4 år. DMP har gjort en revurdering og saken tas til beslutning på nytt basert på beslutningen i 2021 om at det skal gjøres en ny vurdering etter senest fire år.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Oppsummering

Bakgrunn

DMP (tidligere Legemiddelverket) gjorde en metodevurdering av genterapien voretigen neparvovek (VN) Luxturna i 2019 (1). Beslutningsforum besluttet den 26.04.2021 å innføre VN til behandling av pasienter med nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner (2). Det var usikkerhet knyttet til langtidseffekten av VN, og behandlingen er svært kostbar. Et vilkår i beslutningen om innføring av VN var derfor at firma skulle levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering innen 4 år.

Ved metodevurderingen i 2019 forelå studiedata for 4 år etter behandling med genterapien VN. DMP har nå vurdert studiedata for inntil 10 år etter behandling med VN, med hensyn til effekt på funksjonelt syn og synsskarphet, samt sikkerhet og bivirkninger.

Oppdaterte data fra kliniske studier

DMP har analysert individuelle langtidsdata fra studie 301/302 som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen i 2019. Analysene indikerer at bedringen i funksjonelt syn vedvarer i 10 år etter behandling med VN, og at synsskarpheten har holdt seg stabil. Det er fremdeles usikkerhet knyttet til langtidseffekt ettersom [REDACTED] av studiepasientene møtte ved hver studievisitt etter år 6.

Oppsummert foreligger det fremdeles ikke effektdata som kan si hvorvidt effekten blir opprettholdt i 15 år, slik DMP antok og la til grunn i den helseøkonomiske analysen i 2019, men de oppdaterte dataene er mer modne og reduserer derfor noe av usikkerheten rundt estimert langtidseffekt. DMP vurderer at de nye dataene ikke gir grunn til å endre effektestimaterne som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen i 2019.

Forventede bivirkninger av VN og administrasjonsprosedyren er relativt uendret siden metodevurderingen i 2019, basert på innsendt materiale fra Novartis, oppdaterte vurderinger fra EMA, samt innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.

Bruk av voretigen neparvovek i Norge etter innføring

I Norge ble første pasient behandlet med VN i mai 2021, og totalt 9 pasienter er behandlet med VN i Norge per mars 2025. Per mars 2025 er det ytterligere [REDACTED] pasienter som er aktuelle for behandling når pasienten/pårørende er klare for det. Deretter forventes om lag én ny pasient hvert fjerde år.

De rekrutterte medisinske fagekspertene forteller at erfaringene med VN er svært positive, både for pasientene, pårørende og helsepersonell. De medisinske fagekspertene kan fortelle at VN har fungert bedre enn forventet, ettersom man ser en bedring av synet og ikke bare stabilisering. De rekrutterte medisinske fagekspertene forventer effekt i lang tid, og de har ikke hørt at effekten avtar fra kollegaer i andre land med lengre erfaring i å behandle med VN. De medisinske fagekspertene forteller at VN gir en markant bedring i livskvalitet, for eksempel at flere av pasientene kan gå tilbake i arbeid, ikke lenger føler seg redde i mørket, og at de har sett stjerner for første gang i sitt liv.

De rekrutterte medisinske fagekspertene er veldig tydelige på at VN er noe de fortsatt ønsker å tilby pasienter med nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner.

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Luxturna (voretigen neparvovek) som genterapi til behandling av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner	22-11-2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-04-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	05-11-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	06-12-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	14-11-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	15-01-2025
Rapport ferdigstilt	09-04-2025
Total tid hos DMP ¹	149 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	40
Saksbehandlingstid hos DMP²	109 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	31 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	9 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 9. mai 2025

ID2016_057: Voretigene Neparvovec (Luxturna) som genterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap pga. nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler - revurdering

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 02.12.2019 samt revurdering datert 09.04.2025. Den opprinnelige metodevurderingen fra 2019 inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med voretigene neparvovec (VN) sammenlignes med støttebehandling¹. Det vises også til godkjent SPC for Luxturna, tidligere prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 25.03.21 samt tidligere beslutninger i Beslutningsforum.

Godkjent indikasjon:

Luxturna er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

VN ble innført med betingelser av Beslutningsforum i 26.04.2021. Beslutningen ble oppdatert til gjeldende indikasjon 24.04.2023.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (24.04.2023)

1. Nedarvet retinal dystrofi knyttet til mutasjoner i RPE65-genet er en svært sjelden tilstand som gir synstap og blindhet hos barn og unge. Voretigene neparvovec (Luxturna) er et genterapiprodukt til behandling av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og er per i dag den eneste tilgjengelige behandlingen for tilstanden. Behandlingen gis kun en gang og det er usikkerhet knyttet til langtidseffekten. Behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) er svært kostbar. På bakgrunn av disse forhold fattes det en betinget beslutning.

¹ Best supportive care (BSC)



2. Voretigene neparvovec (Luxturna) innføres til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap pga. nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelige med levedyktige retinale celler.
3. Alle pasienter som får behandlingen skal følges opp over tid og inngå i et kvalitetsregister.
4. Det skal gjøres en ny vurdering etter senest fire år. Legemiddelfirmaet må levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering i Beslutningsforum for nye metoder.
5. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
6. Behandlingen er tatt i bruk.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.04.2021)

1. Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet er en svært sjelden tilstand som gir synstap og blindhet hos barn og unge. Voretigene neparvovec (Luxturna) er et genterapiprodukt til behandling av Lebers medfødte synstap og er per i dag den eneste tilgjengelige behandlingen for tilstanden. Behandlingen gis kun en gang og det er usikkerhet knyttet til langtidseffekten. Behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) er svært kostbar. På bakgrunn av disse forhold fattes det en betinget beslutning.
2. Voretigene neparvovec (Luxturna) innføres til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.
3. Alle pasienter som får behandlingen skal følges opp over tid og inngå i et kvalitetsregister.
4. Det skal gjøres en ny vurdering etter senest fire år. Legemiddelfirmaet må levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering i Beslutningsforum for nye metoder.
5. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
6. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

VN var første gang til vurdering i Beslutningsforum 30.03.2020, men det ble da besluttet å ikke innføre metoden.

Blant betingelsene som lå til grunn for innføringen av VN 26.4.2021 var at saken skulle revurderes etter senest fire år. DMP har nå gjort en revurdering av saken basert på oppdatert dokumentasjon innsendt av Novartis og innspill fra medisinske fageksperter.

Pristilbud

Novartis har 28.04.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
554903	Luxturna, Konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. 1 sett	4 443 048,90 NOK	

Luxturna er en genterapi som gis som engangsbehandling. 1 sett tilsvarer behandling til ett øye, behandling av én pasient (to øyne) koster dermed om lag 8,9 millioner NOK maks AUP. Med tilbudt RHF AUP er kostnaden for behandling pr pasient [REDACTED] NOK.



Kostnadseffektivitet

DMP har i den opprinnelige metodevurderingen beregnet kostnad per QALY (IKER) for VN sammenlignet med BSC som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	2 374 253 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 22.03.2021 uten mva.	

I revurderingen har DMP konkludert med følgende med hensyn på oppdaterte data fra kliniske studier: «Oppsummert foreligger det fremdeles ikke effektdata som kan si hvorvidt effekten blir opprettholdt i 15 år, slik DMP antok og la til grunn i den helseøkonomiske analysen i 2019, men de oppdaterte dataene er mer modne og reduserer derfor noe av usikkerheten rundt estimert langtidseffekt. DMP vurderer at de nye dataene ikke gir grunn til å endre effektestimatene som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen i 2019. Forventede bivirkninger av VN og administrasjonsprosedyren er relativt uendret siden metodevurderingen i 2019, basert på innsendt materiale fra Novartis, oppdaterte vurderinger fra EMA, samt innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.»

Basert på at Novartis har levert

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort oppdaterte beregninger av budsjettkonsekvenser.

DMP skriver følgende om bruken av VN i Norge etter innføring: «I Norge ble første pasient behandlet med VN i mai 2021, og totalt 9 pasienter er behandlet med VN i Norge per mars 2025. Per mars 2025 er det ytterligere to pasienter som er aktuelle for behandling når pasienten/pårørende er klare for det. Deretter forventes om lag én ny pasient hvert fjerde år.»

Basert på en antatt insidens på om lag en ny pasient hvert fjerde år, vil videreføring av VN til nye pasienter være forbundet med små budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med VN blir besluttet videreført av Beslutningsforum 16.06.2025, kan det tre i kraft fra dette tidspunktet.

Informasjon om refusjon av voretigene neparvovec (Luxturna) i andre land

Sverige: Innført juni 2021

«NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Luxturna bör användas vid hereditär retinaldystrofi orsakad av bekräftade bialleliska mutationer i genen RPE65, om det finns tillräckligt med viabla näthinneceller
- att insättning av behandling föregås av en bedömning i NT-rådets behandlingsråd för hereditär retinaldystrofi»



Lenke: <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel---ordnat-inforande/nyheter/nyheter/2021-06-01-regionerna-rekommenderas-att-anvanda-genterapin-luxturna-vid-arftlig-ogonsjukdom>

Danmark: Innført september 2019.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/v/voretigene-neparvovec-luxturna-synstab-som-folge-af-arvelig-rpe65-relateret-nethinde-dystrofi>

Skottland (SMC): Innført juli 2024.

“voretigene neparvovec (Luxturna®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: For the treatment of adult and paediatric patients with vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by confirmed biallelic RPE65 mutations and who have sufficient viable retinal cells.”

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voretigene-neparvovec-luxturna-uo-reassessment-smc2641/>

England (NICE/NHS): Innført oktober 2019.

“Voretigene neparvovec is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating RPE65-mediated inherited retinal dystrophies in people with vision loss caused by inherited retinal dystrophy from confirmed biallelic RPE65 mutations and who have sufficient viable retinal cells. It is recommended only if the company provides voretigene neparvovec according to the commercial arrangement.”

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11>

Oppsummering

VN ble innført med betingelser 26.04.2021 om blant annet at det skulle gjøres en ny vurdering etter senest fire år basert på oppdaterte data.

Novartis har levert oppdatert dokumentasjon, og DMP har revurdert saken. DMP konkluderte med at oppdaterte data antydte at det ikke er grunn til å endre antagelsene vedrørende effekt og sikkerhet som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen fra 2019. I den opprinnelige metodevurderingen ble kostnad per QALY beregnet [redacted] med RHF-AUP. I metodevurderingen ble VN diskutert i forbindelse med ordningen for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.

I tiden fremover antas det at det vil være en pasient aktuell for behandling med VN om lag hvert fjerde år.

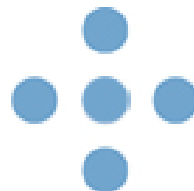
Dersom behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) blir besluttet videreført av Beslutningsforum 16.06.2025, kan det tre i kraft fra dette tidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	21.03.2025	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.03.2025	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	25.04.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	49 dager hvorav 31 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 18 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 099 – 2025 ID2017_042: Pomalidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2017_042: Pomalidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Pomalidomid innføres i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.
2. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
3. Nye priser trer i kraft tentativt 01.10.2025.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2017_042: *Pomalidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling*

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2017_042: Pomalidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pomalidomid innføres i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Nye priser trer i kraft tentativt 01.10.2025.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et veletablert legemiddel til bruk i kombinasjon der finansieringsansvaret ble overført til spesialisthelsetjenesten i mai 2017. Legemidlet er ikke tidligere vurdert i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 13. mai 2025

ID2017_042 pomalidomid i kombinasjon med deksametason ved myelomatose for behandling av pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 28.04.2025 der følgende oppdrag ble omgjort fra:

Bestillerforum for nye metoder ber om at det gjennomføres en hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnadnytte-analyse ved Statens legemiddelverk for pomalidomid i kombinasjon med deksametason ved myelomatose for behandling av pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib.

Til:

Bestillerforum for nye metoder endrer tidligere oppdrag til et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Samtidig tilpasses også metodenavnet.

Godkjent indikasjon:

Pomalidomid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

Behandling med pomalidomid er veletablert og legemidlet har hatt økt bruk i alle fire helseregioner siden 2014. Pomalidomid ble refundert på individuell stønad i Folketrygden frem til finansieringsansvaret ble overført til spesialisthelsetjenesten i mai 2017. Det ble aldri vurdert om nytten sto i et rimelig forhold til kostnadene før legemiddelet ble tatt i bruk i Norge.

Det er i tillegg bestilt prisnotat av pomalidomid i en tidligere linje, pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har



fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid (ID2019_024).

Det originale legemidlet, Imnovid, har generisk konkurranse og flere leverandører har MT for pomalidomid. Leverandøren Newbury er vinner av anbudskonkurransen i 2507 onkologianskaffelsen med avtalestart 01.10.2025.

Pristilbud

I 2507 onkologianskaffelsen (med avtalestart 01.10.2025) er det mottatt tilbud på pomalidomid. Tilbudet med lavest pris presenteres under.

Pakning	Maks-AUP inkl. mva. (Imnovid)	2507 RHF-AUP inkl. mva. (Newbury)
Pomalidomid 1 mg, kapsler x21 stk	89 569,60	
Pomalidomid 2 mg, kapsler x21 stk	95 704,60	
Pomalidomid 3 mg, kapsler x21 stk	98 527,40	
Pomalidomid 4 mg, kapsler x21 stk	100 439,30	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP som gjelder fra 01.10.2025 og om lag 1 309 298 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 4 mg 1 gang daglig på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus i henhold til SPC. Månedskostnaden for pomalidomid er om lag [REDACTED] RHF-AUP med tilbudt RHF-AUP som gjelder fra 01.10.2025.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av pomalidomid til aktuell indikasjon.

Til den kommende avtaleperioden for onkologianskaffelsen har anbudsvinner levert tilbud på over [REDACTED] kostnadene ved behandling med pomalidomid vil da bli svært lave.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

De siste 12 måneder har helseforetakene kjøpt pomalidomid for totalt [REDACTED] inkl mva. Det nye prisnivået som trer i kraft 1.10.2025 vil gi betydelige besparelser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Prisene som er tilbudt til onkologianskaffelsen 2507 trer i kraft 01.10.2025.

Informasjon om refusjon av pomalidomid i andre land for aktuell indikasjon

Sverige: Besluttet innført juni 2014¹

Danmark: Ingen relevant informasjon identifisert

Skottland (SMC): Besluttet innført desember 2014²

¹ [Imnovid ingår i högkostnadsskyddet](#)

² [pomalidomide \(Imnovid\)](#)



England (NICE/NHS): Besluttet innført etter tre tidligere behandlingslinjer November 2016³

“Pomalidomide, in combination with low-dose dexamethasone, is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults at third or subsequent relapse; that is, after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib, only when the company provides pomalidomide with the discount agreed in the patient access scheme.”

Oppsummering

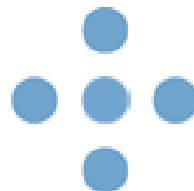
Sykehusinnkjøp har beregnet kostnader for pomalidomid i kombinasjon med deksametason ved myelomatose for behandling av pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Beregningene tar utgangspunkt i priser oppnådd etter generisk konkurranse og påfølgende virkestoffkonkurranse. Prisene som er tilbudt til onkologianskaffelsen 2507 trer i kraft 01.10.2025.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Hana Mikami Salyga
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 28.04.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n.a.	
Aktuell indikasjon godkjent	05.08.2013	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.	

³ [NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Final appraisal determination](#)



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 100 – 2025 ID2019_024: Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_024: Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Pomalidomid innføres i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid.
2. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
3. Nye priser trer i kraft tentativt 01.10.2025.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_024: Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2019_024: Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pomalidomid innføres i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid.

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Nye priser trer i kraft tentativt 01.10.2025.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et veletablert legemiddel til bruk i kombinasjon der finansieringsansvaret ble overført til spesialisthelsetjenesten i mai 2017. Legemidlet er ikke tidligere vurdert i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 13. mai 2025

ID2019_024: Pomalidomid, bortezomib og deksametason kombinasjonsbehandling til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid.

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 28.04.2025 der følgende oppdrag ble omgjort fra:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med bortezomib og dexametason til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert lenalidomid.

Til:

Bestillerforum for nye metoder endrer tidligere oppdrag til et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Samtidig tilpasses også metodenavnet.

Det vises dessuten til metodevarsel (13.02.2019)¹.

Godkjent indikasjon:

Pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid.²

Behandling med pomalidomid er veletablert og legemidlet har hatt økt bruk i alle fire helseregioner siden 2014. Pomalidomid ble refundert på individuell stønad i Folketrygden frem til finansieringsansvaret ble overført til spesialisthelsetjenesten i mai 2017. Det ble aldri vurdert om nytten sto i et rimelig forhold til kostnadene før legemiddelet ble tatt i bruk i Norge.

¹ [id2019_024_pomalidomid-imnovid-i-kombinasjonsbehandling-av-myelomatose-metodevarsel.pdf](#)

² [Imnovid, INN-pomalidomide](#)



Det er i tillegg bestilt prisnotat av pomalidomid i senere linje, dvs. pomalidomid i kombinasjon med deksametason ved myelomatose for behandling av pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling (ID2017_042).

Det originale legemidlet, Imnovid, har generisk konkurranse og flere leverandører har MT for pomalidomid. Leverandøren Newbury er vinner av anbudskonkurransen i 2507 onklogianskaffelsen med avtalestart 01.10.2025.

Pristilbud

I 2507 onklogianskaffelsen (med avtalestart 01.10.2025) er det mottatt tilbud på pomalidomid. Tilbudet med lavest pris presenteres under.

Pakning	Maks-AUP inkl. mva. (Imnovid)	2507 RHF-AUP inkl. mva. (Newbury)
Pomalidomid 1 mg, kapsler x21 stk	89 569,60	
Pomalidomid 2 mg, kapsler x21 stk	95 704,60	
Pomalidomid 3 mg, kapsler x21 stk	98 527,40	
Pomalidomid 4 mg, kapsler x21 stk	100 439,30	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt RHF-AUP som gjelder fra 01.10.2025 og om lag 1 163 820 NOK med maks AUP for. Årskostnaden er beregnet med dosering 4 mg oralt 1 gang daglig på dag 1 til 14 av gjentatte 21-dagers sykluser i henhold til SPC. Månedskostnaden for pomalidomid er om lag [redacted] RHF-AUP med tilbudt RHF-AUP som gjelder fra 01.10.2025.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av pomalidomid til aktuell indikasjon.

Til den kommende avtaleperioden for onkologianskaffelsen har anbudsvinner levert tilbud på over [redacted] kostnadene ved behandling med pomalidomid vil da bli svært lave.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

De siste 12 måneder har helseforetakene kjøpt pomalidomid for totalt [redacted] inkl mva. Det nye prisnivået som trer i kraft 1.10.2025 vil gi betydelige besparelser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Prisene som er tilbudt til onkologianskaffelsen 2507 trer i kraft 01.10.2025.

Informasjon om refusjon av pomalidomid i andre land for aktuell indikasjon

Sverige: Ingen relevant informasjon identifisert

Danmark: Ingen relevant informasjon identifisert



Skottland (SMC): *pomalidomide (Imnovid) is not recommended for use within NHSScotland. (...) The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.*³

England (NICE/NHS): *NICE is unable to make a recommendation on pomalidomide (Imnovid) with bortezomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma in adults. This is because Celgene did not provide an evidence submission.*⁴

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har beregnet kostnader for pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid. Beregningene tar utgangspunkt i priser oppnådd ettergenerisk konkurranse og påfølgende virkestoffkonkurranse. Prisene som er tilbudt til onkologianskaffelsen 2507 trer i kraft 01.10.2025.

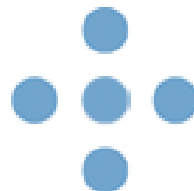
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Hana Mikami Salyga
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 28.04.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n.a.	
Aktuell indikasjon godkjent	13.05.2019	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.	

³ [pomalidomide \(Imnovid\)-Nonsub-SMC2219](#)

⁴ [Overview | Pomalidomide with bortezomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma \(terminated appraisal\) | Guidance | NICE](#)



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 101 – 2025 ID2017_094 Bosutinib til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2017_094 Bosutinib til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF)

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Bosutinib innføres til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF).
2. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
3. Ny pris vil gjelde fra tentativt 01.10.2025.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2017_094 Bosutinib til behandling av voksne pasienter med
nydiagnostisert Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i
kronisk fase (KF)

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2017_094 Bosutinib til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF)

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at bosutinib innføres til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF).

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Ny pris vil gjelde fra tentativt 01.10.2025.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et legemiddel som allerede er etablert i klinisk praksis, som nå har fått pristilbud gjennom åpen anbudskonkurranse onkologi.

Vedlegg og lenker:

1. Logg

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 20. mai 2025

ID2017_094 Bosutinib til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF)

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 28.04.2025 der følgende oppdrag ble omgjort

fra: «*Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bosutinib (Bosulif) for behandling av nylig diagnostisert kronisk myelogen leukemi.*»

til: «*Bestillerforum for nye metoder endrer tidligere oppdrag til et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Samtidig tilpasses også metodenavnet.*»

Det vises dessuten til sak 076-25 i Bestillerforum for nye metoder om oppfølging av oppdrag hvor saken har ligget lenge i Nye metoder, godkjent preparatomtale, metodevarsel av 11.10.2017 samt åpen anbudskonkurranse onkologi.

Godkjent indikasjon:

Behandling av voksne pasienter med

- **nydiagnostisert Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF).**
- *Ph+ KML i KF, akselerert fase (AF) og blastfase (BF) som tidligere er behandlet med én eller flere tyrosinkinasehemmere (TKI) og hvor imatinib, nilotinib og dasatinib ikke anses som egnede behandlingsalternativer.*

Behandling med bosutinib fikk markedsføringstillatelse i Norge 27.03.2013. Den aktuelle indikasjonsutvidelsen som ble metodevarslert 11.10.2017 er uthevet i indikasjonsteksten over. Bosutinib har vært omfattet åpen anbudskonkurranse onkologi i senere år. I den pågående 2407 anskaffelsen er bosutinib plassert i sammenligningsgruppe og rangert med nilotinib og dasatinib.



I det kommende 2507 anbudet foreligger det imidlertid ingen rangering av legemidler til behandling av KML. Bosutinib er ikke lenger patentbeskyttet, og det er generisk konkurranse.

Pristilbud

Det originale legemidlet, Bosulif, har fått generisk konkurranse og det finnes flere leverandører som har MT for bosutinib. I det kommende 2507 anbudet, med tentativ avtalestart 01.10.2025, har anbudsvinner levert følgende pristilbud:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
488626	bosutinib, tablett 100 mg, 28 stk	9 511,10 NOK	
418839	bosutinib, tablett 400 mg, 28 stk	41 132,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 536 194 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 400 mg bosutinib hver dag i henhold til SPC. Månedskostnaden for behandling med bosutinib er [REDACTED] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av bosutinib til aktuell indikasjon.

Behandling med bosutinib er imidlertid en etablert behandling i klinisk praksis, og inntreden av generisk konkurranse har ført til lavere legemiddelpriser for behandling med bosutinib enn tidligere.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

I 2024 var omsetningen av bosutinib på [REDACTED] NOK RHF AUP, [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Helseforetakene har i dag avtaler på bosutinib. Prisene som ligger til grunn i dette prisnotatet vil gjelde fra tentativt 1.10.2025.

Informasjon om refusjon av bosutinib i andre land

Sverige: innført til pasienter som er Ph+, med vilkår om ny metodevurdering i oktober 2013. Vilkåret om revurdering ble fjernet i 2016.

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/uppfoljningsbeslut/arkiv/2016-05-16-bosulif-ingar-nu-i-hogkostnadsskyddet-utan-uppfoljningsvillkor.html?query=bosutinib>

Danmark: ingen beslutning identifisert, men behandling med bosutinib er en del av dagens standardbehandling.

«CML behandles med medicin i form af BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere (TKI'er). Behandlingen med TKI'er er effektiv, men helbreder formentlig kun sygdommen hos et mindretal, og skal af de fleste tages resten af livet. Førstelinjebehandling af CML i kronisk fase er i Danmark imatinib. Hvis behandlingen ikke virker tilstrækkeligt effektivt, ikke længere har effekt eller giver for mange bivirkninger, kan patienten behandles med andre typer af TKI'er – de såkaldte 2. generations-TKI'er (2G-TKI) dasatinib, nilotinib og bosutinib.»

Lenke: <https://filer.medicinraadet.dk/media/vizeg54p/medicinr%C3%A5det-anbefaling-af-asciminib-til-kronisk-myeloid-leuk%C3%A6mi-cml-vers-1-0x.pdf>



Skottland (SMC): ikke innført til aktuell indikasjon, august 2018.

“bosutinib (Bosulif®) is not recommended for use within NHSScotland. Indication under review: Treatment of adult patients with newly diagnosed chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia.

Innført i februar 2015 til behandling av pasienter med Ph+ KML i KF, akselerert fase (AF) og blastfase (BF) som tidligere er behandlet med én eller flere tyrosinkinasehemmere (TKI) og hvor imatinib, nilotinib og dasatinib ikke anses som egnede behandlingsalternativer.

“bosutinib (Bosulif®) is accepted for use within NHS Scotland. Indication under review: Treatment of adult patients with chronic phase (CP), accelerated phase (AP), and blast phase (BP) Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia (Ph+ CML) previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitor(s) and for whom imatinib, nilotinib and dasatinib are not considered appropriate treatment options.”

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bosutinib-bosulif-resubmission-91013/>

England (NICE/NHS): ikke innført til aktuell indikasjon, april 2019.

“NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of bosutinib (Bosulif) for untreated chronic myeloid leukaemia. This is because Pfizer did not provide an evidence submission.”

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta576>

Innført i august 2016 til behandling av pasienter med Ph+ KML i KF, akselerert fase (AF) og blastfase (BF) som tidligere er behandlet med én eller flere tyrosinkinasehemmere (TKI) og hvor imatinib, nilotinib og dasatinib ikke anses som egnede behandlingsalternativer.

“Bosutinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for chronic, accelerated and blast phase Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia in adults, when:

- *they have previously had 1 or more tyrosine kinase inhibitor and*
- *imatinib, nilotinib and dasatinib are not appropriate and*
- *the company provides bosutinib with the discount agreed in the patient access scheme (as revised in 2016).”*

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta401>



Oppsummering

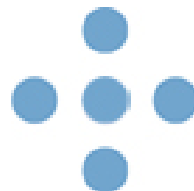
Behandling med bosutinib til KML er etablert gjennom åpen anbudskonkurranse onkologi. Generisk konkurranse har ført til lavere priser for behandling med bosutinib enn det som tidligere har vært tilbudt.

Helseforetakene har i dag avtaler på bosutinib. Prisene som ligger til grunn i dette prisnotatet vil gjelde fra tentativt 1.10.2025.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 28.04.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n.a.	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 22 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 102 – 2025 ID2018_069: Rituksimab for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_069: Rituksimab for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV)

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Rituksimab innføres for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV).
2. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_069: Rituksimab for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV)

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2018_069: Rituksimab for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV)

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at rituksimab innføres for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV).

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel som ikke tidligere er vurdert i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 09. mai 2025

ID2018_069: Rituksimab til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV)

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 28.04.2025 der følgende oppdrag ble omgjort fra:

En forenklet vurdering av kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for rituksimab (MabThera) til behandling av pemfigus vulgaris (Bestillerforum 27.08.2018)

Til:

Bestillerforum for nye metoder endrer tidligere oppdrag til et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Samtidig tilpasses også metodenavnet til godkjent indikasjon.

Rituksimab (MabThera) fikk markedsføringstillatelse i Norge 6.8.2003. Den aktuelle indikasjonen ble godkjent av EU-kommisjonen 11.03.2019. Det er p.t. ikke levert dokumentasjon til metodevurdering.

Vi viser til metodevarsel fra Statens legemiddelverk av 21.6.2018, samt preparatomtalen for MabThera¹.

Godkjent indikasjon:

MabThera er indisert for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV).

Metodenavnet for ID2018_069 er oppdatert i hht. indikasjonsordlyd.

¹ https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_no.pdf



Det originale legemidlet, MabThera, har biotilsvarende konkurranse og flere leverandører har MT for rituksimab. For tiden er Sandoz vinner av virkestoffkonkurransen i 2407gj – Onkologi ikke-patenterte legemidler.

Pristilbud

I anskaffelsen 2407gj – Onkologi ikke-patenterte legemidler om levering av rituksimab er det mottatt tilbud, tilbudet med lavest pris presenteres under:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
137019	Rixathon inf.kons. 500 mg, 1 x 50 ml hetteglass	13 137,20	
537151	Rixathon inf.kons. 100 mg, 2 x 10 ml hetteglass	5 262,10	

Dette tilsvarer en kostnad per behandlingskur på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 52 549 NOK med maks AUP. Kostnad per behandlingskur er beregnet med dosering 1000 mg administrert som en intravenøs infusjon etterfulgt av en ytterligere 1000 mg intravenøs infusjon to uker senere i henhold til SPC.

En vedlikeholdsinfusjon på 500 mg i.v. administreres ved måned 12 og 18 og deretter hver 6. måned hvis behov eller basert på en klinisk vurdering.

Ved tilfeller av tilbakefall kan pasienter gis 1000 mg i.v.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av rituksimab til aktuell indikasjon.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Pemfigus vulgaris er en sjelden autoimmun blemmesykdom. Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. Metodevarselet angir at forekomsten er 0,75-5 nye tilfeller per en million mennesker per år. Budsjettkonsekvenser ved innføring av rituksimab til aktuell indikasjon vil derfor være små.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom rituksimab blir besluttet innført til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV) på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av rituksimab i andre land

Sverige: Ingen relevant informasjon identifisert

Danmark: Ingen relevant informasjon identifisert

Skottland (SMC): Ingen relevant informasjon identifisert

England (NICE/NHS): Ingen relevant informasjon identifisert



Oppsummering

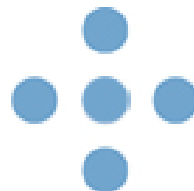
Sykehusinnkjøp har beregnet kostnader for rituksimab til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris.

Dersom rituksimab blir besluttet innført til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Hana Mikami Salyga
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 28.04.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n.a.	
Aktuell indikasjon godkjent	11.03.2019	Kommisjonsvedatk
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 103 – 2025 ID2018_091: Eptacog alfa (NovoSeven) til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_091: Eptacog alfa (NovoSeven) til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Eptacog alfa (NovoSeven) innføres til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_091: *Eptacog alfa (NovoSeven) til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig*

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2018_091: Eptacog alfa (NovoSeven) til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at eptacog alfa (NovoSeven) innføres til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel som ikke tidligere er vurdert i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 8. mai 2025

ID2018_091: Eptacog alfa (Novo Seven) til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 28.04.2025 der følgende oppdrag ble omgjort fra:

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eptacog alfa (Novo Seven) til bruk hos pasienter med blodplatedefekt av typen Glanzmanns trombasteni uten antistoffer mot blodplater, eller der blodplater for tilførsel ikke er lett tilgjengelig.

til:

Bestillerforum for nye metoder endrer tidligere oppdrag til et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Samtidig tilpasses også metodenavnet.

Sykehusinnkjøp viser til metodevarsel av 17.9.2018 og Innspill fra firma (19.11.2019) publisert på metodesiden, samt preparatomtalen for NovoSeven¹

NovoSeven har hatt markedsføringstillatelse siden 24.10.2012, den aktuelle metoden er en indikasjonsutvidelse. Indikasjonsutvidelsen er godkjent med følgende tekst (uthevet):

NovoSeven er indisert for behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi

eller invasiv undersøkelse hos følgende pasientgrupper:

- *hos pasienter med medfødt hemofili med inhibitorer mot koagulasjonsfaktor VIII eller IX > 5 "Bethesda Units" (BU)*

¹ https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/novoseven-epar-product-information_no.pdf



- *hos pasienter med medfødt hemofili som forventes å ha høy anamnestic respons på administrasjon av faktor VIII eller faktor IX*
- *hos pasienter med ervervet hemofili*
- *hos pasienter med medfødt mangel på faktor VII*
- *hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig*

Pristilbud

Under presenteres gjeldende avtalepris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
067821	1 mg, 1 sett	6 048,40	
462237	2 mg, 1 sett	12 060,50	
414331	5 mg, 1 sett	30 097,00	

Dette tilsvarer en behandlingskostnad på om lag [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 126 436,40 NOK med maks AUP for 3 doser for en person med en kroppsvekt på 75 kg. Årskostnaden er beregnet med dosering 90 µg pr. kg kroppsvekt med minst 3 doser i henhold til SPC. Beregningene er basert på sammenslåing av flere (hele) hetteglass jfr SPC.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av eptacog alfa til aktuell indikasjon.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. Metodevarselet beskriver Glanzmanns trombasteni som en meget sjelden sykdom med en insidens på ca 1:1000 000.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom eptacog alfa blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av Eptacog alfa (Novo Seven) i andre land

Sverige: Ingen relevant informasjon identifisert

Danmark: Ingen relevant informasjon identifisert

Skottland (SMC): Ingen relevant informasjon identifisert

England (NICE/NHS): Ingen relevant informasjon identifisert

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har beregnet kostnader ved behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig.

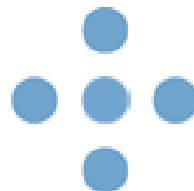
Dersom eptacog alfa blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.



Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Hana Mikami Salyga
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 28.04.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n.a.	
Aktuell indikasjon godkjent	22.11.2018	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 104 – 2025 ID2020_012: Kabotegravir (Vocabria), i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)- infeksjon hos ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_012: Kabotegravir (Vocabria), i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)- infeksjon hos ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Kabotegravir (Vocabria) innføres i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)- infeksjon hos ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_012: *Kabotegravir (Vocabria), i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)- infeksjon hos ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen.*

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2020_012: Kabotegravir (Vocabria), i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)- infeksjon hos ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at kabotegravir (Vocabria) innføres i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)- infeksjon hos ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse av et legemiddel som tidligere er besluttet innført i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 13. mai 2025

ID2020_012: Kabotegravir (Vocabria), i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)- infeksjon hos ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i ikkenukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen.

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 28.04.2025 der følgende oppdrag ble bestilt:

Leverandøren har sendt inn en anmodning om vurdering av bruken for ungdom, og det skal utarbeides et prisnotat som grunnlag for en beslutning om den bruken. Metoden er tidligere behandlet i Nye metoder og har en gjeldende beslutning (se lengre ned) for bruken for voksne.

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Det vises dessuten til anmodning¹ publisert 08.04.2025.

Indikasjonsutvidelsen ble godkjent i EU 13.01.2025.

Godkjent indikasjon²:

Vocabria-injeksjon er indisert, i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg), som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt

¹ https://www.nyemetoder.no/496979/contentassets/fc06bd9b6978413d99bcd601221ef47e/id2020_012_-til-ungdom.-kabotegravir-vocabria--hiv.-mottatt-26.03.2025.pdf

² https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_no.pdf



med, legemidler i ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)- og integrasehemmer (INI)-gruppen (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Kabotegravir (Vocabria) injeksjon skal alltid administreres sammen med rilpivirin (Rekambys) injeksjon av helsepersonell.

Kabotegravir (Vocabria) er tidligere innført til voksne med samme indikasjon. Legemidlet inngår i gjeldende anbud for HIV under *andre komplette behandlingsregimer*, for pasienter som har utfordringer med daglig tablettbehandling. Ifølge GSK³ er 1-3 pasienter i Norge aktuelle for behandling med kabotegravir (Vocabria) i aldersgruppen 12-18 år.

Pristilbud

GSK har 09.05.2025 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
592098	Vocabria 30 mg, 30 tabl	9 390,90 NOK	
580172	Vocabria 600 mg/3 ml, depotinj	17 302,80 NOK	
139539	Rekambys 900 mg/3 ml, depotinj	7 118,70 NOK	

Dette tilsvarer en gjennomsnittlig årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 152 727 NOK med maks AUP for de to første årene med behandling. Kostnadene er beregnet med dosering innledende tablettbehandling i 1 måned, 2 innledende injeksjoner med 1 måneds intervall, og deretter påfølgende injeksjoner hver 2. måned ved i.m. injeksjon i henhold til SPC. Månedskostnaden for vedlikeholdsbehandling med kabotegravir (Vocabria) i kombinasjon med rilpivirin (Rekambys) injeksjoner er [REDACTED] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av kabotegravir (Vocabria) til aktuell indikasjon.

[REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

GSK anslår i anmodning at om lag 1-3 pasienter i aldersgruppen 12-18 år er aktuelle for behandling med kabotegravir (Vocabria).

Dersom 3 pasienter blir behandlet med kabotegravir (Vocabria) innebærer dette årlige legemiddelutgifter på [REDACTED] RHF-AUP med utgangspunkt i gjennomsnittlig årskostnad for første og andre år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom kabotegravir (Vocabria) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra denne datoen.

³ https://www.nyemetoder.no/496979/contentassets/fc06bd9b6978413d99bcd601221ef47e/id2020_012_-til-ungdom.-kabotegravir-vocabria--hiv.-mottatt-26.03.2025.pdf



Informasjon om refusjon av virkestoff kabotegravir (Vocabria) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Ingen informasjon

Skottland (SMC): Ingen informasjon

England (NICE/NHS): Ingen informasjon

Oppsummering

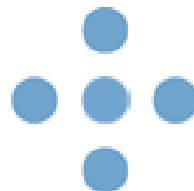
Dersom indikasjonsutvidelse for kabotegravir (Vocabria) til pasienter som er minst 12 år gamle og som veier minst 35 kg, blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra denne datoen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 28.04.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	07.05.2025	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	08.05.2025	
Aktuell indikasjon godkjent	13.01.2025	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	15 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 105 – 2025 ID2021_047: Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_047: Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Blinatumomab (Blinicyto) innføres som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_047: *Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.*

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2021_047: Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at blinatumomab (Blinicyto) innføres som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse av et legemiddel som tidligere er besluttet innført i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Metodevurdering av ID2021_047

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Blincyto (blinatumomab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av blinatumomab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum for nye metoder. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonsutvidelsen.

DMP bestilte dokumentasjon til metodevurderingen 22.02.2021 fra rettighetshaver, Amgen. Amgen har imidlertid ikke sendt inn dokumentasjon, og DMP har heller ikke mottatt noen konkret tidsplan for når Amgen estimerer å sende inn dokumentasjon for dette oppdraget. DMPs vurdering tar derfor utgangspunkt i offentlig tilgjengelig dokumentasjon om blinatumomab, med særlig vekt på EMAs vurderinger.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_047: Oppdrag om metodevurdering ble opprinnelig gitt av Bestillerforum for nye metoder 22.03.2021. Saken ble revurdert av Bestillerforum 23.09.2024, og med bakgrunn i at Amgen ikke har levert dokumentasjon for en metodevurdering, ble oppdraget da oppdatert til: <i>En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</i> DMP anbefaler at bestillingen oppdateres i henhold til indikasjonen som ble godkjent 23.01.2025: <i>En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst 2 tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</i>
Legemiddelfirma	Amgen Europe B. V.
Preparat	Blincyto
Virkestoff	Blinatumomab
ATC-kode	L01FX07
Aktuell indikasjon	Blinatumomab (Blincyto) er indisert som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Blinatumomab fikk første MT i Norge i 2015 (annen indikasjon), og MT 23.08.2018 for indikasjonsutvidelsen som denne metodevurderingen gjelder for (opprinnelig indikasjonsordlyd). Indikasjonsordlyden ble senere endret etter positiv vurdering (12.12.2024) av Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EMA), til å gjelde for barn ≥ 1 måned (MT for denne endringen 23.01.2025).

	Blinatumomab ble tilkjent «orphan» status av EU-kommisjonen (24.07.2009) for behandling av ALL, og aktuell indikasjon faller inn under denne statusen (1).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Blinatumomab (Blincyto) er indisert: - som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-celleprekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg. ID2015_013: Besluttet ikke innført 13.06.2016 (OBS – den opprinnelig godkjente indikasjonen har senere blitt endret). - som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (<i>Minimal Residual Disease</i>) større enn eller lik 0,1 %. <u>ID2019_118</u>: Besluttet innført 22.11.2021, under definerte vilkår. - som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 måned med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsbehandling. <u>ID2021_036</u>: Besluttet innført 20.01.2025. - som monoterapi som del av konsolideringsterapi for behandling av voksne med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL. <u>ID2024_069</u>: Dokumentasjon til metodevurdering er bestilt, og DMP venter på at firma skal sende inn dokumentasjonen som er nødvendig for å utarbeide en metodevurdering.
Virkningsmekanisme	Blinatumomab er et bispesifikt, T-celleaktivatormolekyl som binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av B-celler og til CD3 på overflaten av T-celler. Det aktiverer endogene T-celler ved å binde CD3 i T-cellereseptor (TCR)-komplekset med CD19 på benigne og maligne B-celler. Antitumoraktiviteten ved blinatumomab-immunterapi er ikke avhengig av T-celler med spesifikk TCR, eller peptidantistoff som er presentert av kreftceller, men er polyklont av natur og uavhengig av humane leukocyttantigen (HLA)-molekyler på målceller. Blinatumomab medierer dannelsen av en cytolytisk synapse mellom T-cellen og tumorcellen, og frigjør proteolytiske enzymer som dreper både prolifererende celler og celler i hvilefase. Blinatumomab er forbundet med forbigående oppregulering av celleadhesjonsmolekyler, produksjon av cytolytiske proteiner, frigjøring av inflammatoriske cytokiner og proliferering av T-celler, og resulterer i eliminering av CD19-positive-celler.
Dosering	Pasienter med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL kan innledningsvis få 2 behandlingssykluser. En enkelt behandlingssyklus er 28 dager (4 uker) med kontinuerlig infusjon. Mellom hver behandlingssyklus er det en behandlingsfri periode på 14 dager (2 uker). Anbefalt daglig dose baseres på kroppsvekt. Pasienter som veier 45 kg eller mer mottar en fastdose, mens for pasienter som veier under 45 kg beregnes dosen ut fra pasientens kroppsoverflateareal.

	<u>Kroppsvekt ≥ 45 kg (fastdose):</u> - Syklus 1: - o Dag 1-7: 9 $\mu\text{g}/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon - o Dag 8-28: 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon - Dag 29-42: Behandlingsfritt intervall på 14 dager - Påfølgende sykluser: - o Dag 1-28: 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon - o Dag 29-42: Behandlingsfritt intervall på 14 dager <u>Kroppsvekt < 45 kg (kroppsoverflateareal):</u> - Syklus 1: - o Dag 1-7: 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 9 $\mu\text{g}/\text{dag}$) - o Dag 8-28: 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$) - Dag 29-42: Behandlingsfritt intervall på 14 dager - Påfølgende sykluser: - o Dag 1-28: 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$) - o Dag 29-42: Behandlingsfritt intervall på 14 dager Pasienter som har oppnådd fullstendig remisjon (CR/CRh) etter 2 behandlings-sykluser kan, i henhold til preparatomtalen, få opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling med blinatumomab, basert på individuelle nytte-/risiko-vurderinger. DMP påpeker at det ved andre tidligere vurderte/bestilte indikasjoner for blinatumomab, har kommet innspill om at det i klinisk praksis er aktuelt å gi færre sykluser enn maksimaldosering angitt i preparatomtalen.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger en forhandlet, rabattert legemiddelpris på blinatumomab. Legemiddelkostnader basert på konfidensiell pris vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Bakgrunn

Sykdom

Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved ukontrollert vekst av umodne hvite blodceller (leukocytter) i beinmargen. Sykdommen deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av de ulike celletypene, og begge typer finnes i myelogen og lymfatisk form. Ved akutt leukemi skjer sykdomsutviklingen svært hurtig. Akutt leukemi deles videre inn i to hovedgrupper, der akutt lymfatisk leukemi (ALL) utgjør den ene av dem (2). Akutt leukemi er den hyppigste kreftformen hos barn, og ALL utgjør cirka 85 % av tilfellene. Kreftcellene utgår fra umodne lymfocytter (forstadier til B-celler [pre-B ALL] eller T-celler), i sjeldne tilfeller fra modne B-celler. ALL er vanligst hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. Sykdommen har som oftest en gunstig prognose, med 5-års overlevelse på 88,7 % (3). Ca. 15 % av barn behandlet for ALL vil senere få residiv. Prognosen etter residiv av ALL er dårligere enn ved første gangs behandling, med opp mot 50 % sjanse til helbredelse ved sene residiver, dårligere ved tidlige residiver (4). Prognosen blir stadig dårligere for hvert residiv som pasienten opplever, og pasienter med refraktær sykdom har ytterligere forverret prognose sammenliknet med pasienter med residiv (5).

Pasientgrunnlag i Norge

Kreft hos barn og unge er sjelden. I 2023 var det 214 nye tilfeller av kreft hos barn under 18 år i Norge, og av disse var det 54 barn/unge (0-17 år) som fikk akutt leukemi (3). Med et anslag om at ca. 85 % av tilfellene med akutt leukemi er ALL, tilsier dette at om lag 45 pasienter (barn/unge) blir diagnostisert med ALL årlig i Norge. Det er anslått at ALL-residiv vil komme opp i et antall av 5-10 nye tilfeller årlig i Norge (4).

Blinatumomab er godkjent for en undertype av B-celleprekursor ALL, såkalt Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL, hos pediatriske pasienter med residiverende eller refraktær sykdom etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. DMP er ikke kjent med hvor mange pasienter dette vil være aktuelt for, men antar, basert på den noe innsnevrede indikasjonen i dette tilfellet, at antallet ligger noe under det anslåtte årlige antallet på 5-10 pasienter (barn/unge) med ALL-residiv.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, sist oppdatert i mai 2020 (4). Generelt foregår behandling av ALL hos barn etter felles nordiske retningslinjer vedtatt av NOPHO (Nordisk forening for pediatrisk hematologi og onkologi), og det finnes egne behandlingsprotokoller for ALL hos barn. Det anbefales at pasienter med ALL bør behandles etter den til enhver tid gjeldende NOPHO-protokollen, som ved tidspunkt for publisering av handlingsprogrammet var en pilotversjon av ALLTogether (A2G)-protokollen (ingen randomisering i pilotfasen), mens fullversjonen av A2G var forventet åpnet i løpet av 2020 og innebærer randomisering til ulike typer behandling. Det kreves skriftlig, informert samtykke fra foreldrene for inklusjon i A2G-protokollen, som er en kombinert behandlings- og forskningsprotokoll (4).

Den innledende behandlingen har som mål å slå sykdommen tilbake slik at man ikke finner kreftceller i kroppen lenger (komplett remisjon). I denne fasen blir ulike kombinasjoner av cytostatika (kjemoterapi) gitt intravenøst, som regel i kombinasjon med steroider/glukokortikoider. Behandlingsintensiteten avgjøres av hvilken risikogruppe barnet tilhører. Risikogruppen er definert ut fra et sett sykdomskriterier som dels er til stede på diagnosetidspunktet og dels viser seg som respons på behandlingen underveis (antall hvite blodlegemer, alder, immunfenotype [B-celleprekursor vs. T-celle], cytogenetikk [visse definerte molekylærbiologiske karakteristika] og respons på behandling [definert som antall gjenværende leukemiske blaster i beinmargen ved definerte tidspunkter]). Det er en protokoll for hver risikogruppe, og følgende risikogrupper finnes: standard risiko (SR), intermediær risiko-lav (IRL), intermediær risiko-høy (IRH) og høyrisiko (HR). Behandlingen i A2G-protokollen er inndelt i en induksjonsfase, konsolideringsfaser, sen intensivering og vedlikehold (gjelder for SR- og IR-gruppene), mens pasienter med HR-ALL, istedenfor en vanlig vedlikeholdsfasen, får intensivert kjemoterapi, stamcelletransplantasjon (SCT) eller genterapi (CAR-T-behandling). SCT vil være aktuelt for de som har dårlig respons på cellegift de 4 første ukene eller ikke blir kreftfrie i løpet av 2-3 måneders behandling. Varigheten av behandlingen er 2 år fra avsluttet induksjonsbehandling for alle risikogrupper unntatt pasienter som får behandling med SCT eller CAR-T (4, 6).

Ifølge det nasjonale handlingsprogrammet (kreft hos barn) finnes det egne behandlingsprotokoller for spedbarns-ALL (barn <1 år ved diagnose), og NOPHO anbefaler bruk av den såkalte «Interfant 06»-protokollen. Protokollen inneholdt tidligere en randomisering, men dette er avsluttet og man bruker standard behandlingsarm. Protokollen brukes i Norge som «beste tilgjengelige behandling», og man har fulgt standardarmen hele tiden. Også for deltakelse i denne protokollen kreves et eget samtykke fra foreldrene. Alle risikogrupper følger i prinsippet samme behandling, men pasienter i høyrisiko-

gruppen og pasienter i intermediærgruppen med dårlig terapierespons, tilbys i tillegg stamcelletransplantasjon.

Det har tradisjonelt ikke vært noen ensartet behandling av residiv i Norge eller Norden.

Tisagenlekleucel (Kymriah) ble besluttet innført av Beslutningsforum (17.12.2018) «i tråd med godkjent preparatomtale til behandling av pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall» (7). I forbindelse med metodevurderingen av tisagenlekleucel ble det gitt innspill fra medisinske fageksperter om at annen aktuell behandling for pasientgruppen er klofarabin (Evoltra) i kombinasjon med etoposid og syklofosamid (CEC) eller blinatumomab (Blincyto), begge etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter hvor dette er egnet.

Plassering av blinatumomab i behandlingsalgoritmen

Det antas at blinatumomab (Blincyto) vil bli brukt i samsvar med anbefalingene i den godkjente preparatomtalen (8). I henhold til den godkjente indikasjonen for denne metodevurderingen, er blinatumomab (Blincyto) indisert til behandling av barn i alderen ≥ 1 måned med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger, eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

I tillegg til tisagenlekleucel, finnes det også et annet legemiddel, klofarabin (Evoltra), som ble markedsført i Norge i 2007. Klofarabin er godkjent til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos pediatriske pasienter som har residivert eller er refraktære etter minst to tidligere behandlingsregimer, hvor ingen andre behandlingsalternativer forventes å gi varig respons. Sikkerhet og effekt er undersøkt i studier med pasienter ≤ 21 år ved førstegangsdiagnose (9). Det foreligger imidlertid ingen metodevurdering av klofarabin.

De tre nevnte behandlingene (blinatumomab, tisagenlekleucel og klofarabin) har en mye tilsvarende indikasjon, og alle vil kunne betraktes som behandling i sen linje (sistelinjebehandling) hos de aktuelle pediatriske pasientene. Det ble imidlertid innført en begrensning knyttet til bruken av tisagenlekleucel (Kymriah), som innebærer at behandlingen kun skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF (OUS). Tilsvarende begrensning gjelder ikke for de to andre behandlingene (blinatumomab og klofarabin). Det antas at dette vil kunne ha en viss betydning for hvilken behandling som blir vurdert og foretrukket for den enkelte pasient.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekt og sikkerhet av blinatumomab som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), ble undersøkt i den åpne, én-armete, ukontrollerte fase I/II-studien MT103-205. Pasientene som ble inkludert i studien var i andre eller senere hematologisk (beinmargs-) residiv, eller i et hvilket som helst margresidiv etter allogen stamcelletransplantasjon (HSCT), eller var refraktære overfor andre behandlinger, og hadde >25 % blaster i beinmargen.

Den primære populasjonen for å dokumentere effekt var pasienter som mottok minst én infusjon av blinatumomab ved anbefalt dose ($5-15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$) ($n=70$). Følgende effektdata kan trekkes fram for denne populasjonen:

- 20 av 70 pasienter (28,6 %) oppnådde komplett respons (CR/CRh) innen de to første behandlingssyklusene, der 17 av 20 tilfeller (85 %) oppstod innen første behandlingssyklus.

- Fire pasienter (5,7 %) oppnådde M1 beinmarg (<5 % blaster i beinmarg), men oppnådde ikke restitusjonskravet for perifert blodtall for komplett respons (CR/CRh).
- Elleve av de 20 pasientene (55 %) som oppnådde CR/CRh gjennomgikk allogen HSCT.
- Komplette respons (CR/CRh) ble oppnådd hos:
 - o 40,0 % (4/10 pasienter) i aldersgruppa under 2 år
 - o 30,0 % (6/20 pasienter) i aldersgruppa 2–6 år
 - o 25,0 % (10/40 pasienter) i aldersgruppa 7–17 år.
- Median OS for pasientene som mottok blinatumomab ved anbefalt dose var 7,5 måneder (95 % KI: 4,0-11,8 måneder).

Resultatene fra MT103-205-studien støttes også av de endelige resultatene fra RIALTO-studien, en åpen forlengelsesstudie med blinatumomab hos pediatriske pasienter i alderen >28 dager til <18 år med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL. Pasientene som ble inkludert i RIALTO-studien var generelt mye tilsvarende som dem som ble inkludert i MT103-205-studien, men kravet til blaster i beinmargen var lavere i RIALTO-studien (>5 %). Følgende effektdata kan trekkes fram fra RIALTO-studien:

- 62 % (68/110 pasienter) oppnådde CR, og 52 % (57/110 pasienter) oppnådde CR med MRD-respons, i løpet av de to første behandlingssyklusene med blinatumomab.
- 73,5 % (50/68 pasienter) gikk videre til allogen HSCT blant pasientene som oppnådde CR etter de to første behandlingssyklusene. Blant pasientene som ikke oppnådde CR etter de to første behandlingssyklusene, fikk de fleste ikke allogen HSCT (76,0 %; 19/25 pasienter).
- Median RFS var 8,5 måneder (95 % KI: 4,7-14,0) blant pasientene som oppnådde CR i løpet av de to første behandlingssyklusene, og var vesentlig bedre hos pasienter med MRD-respons (8,0 måneder; 95 % KI: 3,4-10,1) sammenliknet med pasienter uten MRD-respons (2,8 måneder; 95 % KI: 0,3-9,2).
- Median OS var 14,6 måneder (95 % KI: 11,0-ikke estimerbar). Median OS var ikke estimerbar hos pasienter med MRD-respons (95 % KI: NE-NE), mens den var 9,3 måneder (95 % KI: 5,2-14,6) hos pasienter uten MRD-respons (hasardrate: 0,18; 95 % KI: 0,08-0,39).
- Det ble vist forbedret OS hos pasienter som fikk allogen HSCT etter blinatumomab-behandling sammenliknet med pasienter som ikke fikk allogen HSCT (hasardrate: 0,16; 95 % KI: 0,08-0,32).
- Ett-års sannsynlighet for OS var høyere hos pasienter som fikk allogen HSCT etter blinatumomab sammenliknet med pasienter som ikke fikk allogen HSCT (87 % versus 29 %).

Disse funnene virker lovende, tatt i betraktning at det er snakk om en pasientpopulasjon som har hatt gjentatte residiv (etter minst to tidligere behandlinger eller etter tidligere allogen stamcelle-transplantasjon), eller var refraktære overfor andre behandlinger. Det er imidlertid ikke mulig å si noe om den relative effekten av blinatumomab hos denne pasientgruppen sammenliknet med annen (standard) behandling, ettersom det ikke var inkludert noen kontrollarm i de to studiene (MT103-205 og RIALTO).

Randomiserte kliniske studier har vist en (mulig) overlevelsesgevinst hos barn tidligere i sykdomsforløpet, som belyst i den tidligere metodevurderingen ID2021_036 (10). Hvorvidt dette kan gi støtte for en antakelse om overlevelsesgevinst for blinatumomab også i den aktuelle pasientpopulasjonen som er omhandlet i denne metodevurderingen er ikke kjent.

Behandling med blinatumomab kan resultere i alvorlige bivirkninger. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene var: feber, febril nøyтроpeni, cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), sepsis, utstyrrelatert infeksjon, overdosering, kramper, respirasjonssvikt, hypoksi, pneumoni og multiorgansvikt.

Det ble ikke rapportert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandling med blinatumomab i aktuell pasientpopulasjon i den pivotale studien (MT103-205), sammenliknet med det som er identifisert hos voksne pasienter. Bivirkninger som ble observert hyppigere (≥10 % forskjell) hos den pediatriske populasjonen sammenliknet med den voksne populasjonen var: anemi, trombocytopeni, leukopeni, feber, infusjonsrelaterte reaksjoner, vektøkning og hypertensjon.

Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av blinatumomab til behandling av aktuell pasientpopulasjon under kapitlet «Legemiddelkostnader».

Godkjent dosering i preparatomtalen for gjeldende indikasjon er 2 behandlingssykluser, med mulighet for opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling, basert på individuelle nytte/risiko-vurderinger. Det er i denne saken ikke innhentet innspill fra medisinske fageksperter om forventet bruk i norsk klinisk praksis. Det er derfor knyttet usikkerhet til hva som vil være gjelde dosering for denne aktuelle indikasjonen i norsk klinisk praksis (dvs. hvor mange behandlingssykluser som den enkelte pasient vil gjennomgå).

DMP påpeker at det ved andre tidligere vurderte/bestilte indikasjoner for blinatumomab har kommet innspill om at det i klinisk praksis er aktuelt å gi færre sykluser enn maksimaldosering angitt i preparatomtalen. ID2019_118 (voksne pasienter) er innført med vilkår, bl.a. at kun én syklus skal gis (preparatomtalen angir 1 syklus som induksjonsbehandling etterfulgt av opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling). I ID2024_069 (voksne pasienter) har det også blitt gitt innspill fra fagmiljøet om at kun én syklus vil være aktuelt i norsk klinisk praksis (preparatomtalen angir opptil 4 sykluser med konsolideringsbehandling). På den andre siden har det i forbindelse med ID2021_036 (pediatriske pasienter) blitt foreslått å legge til en andre behandlingssyklus (én ekstra) av blinatumomab hos selekterte pasienter etter nøye individuell vurdering, før stamcelletransplantasjon (preparatomtalen angir kun 1 syklus blinatumomab etter induksjon og 2 runder/sykluser med konsoliderende cellegiftbehandling).

Det bemerkes samtidig at gjennomsnittlig antall behandlingssykluser var 1,5 i den kliniske studien som ligger til grunn for aktuell indikasjon (MT103-205-studien), og det var kun 3 av 70 pasienter (4,3 %) som fullførte 5 behandlingssykluser. Også i RIALTO-studien var det et lite antall pasienter som fullførte 5 behandlingssykluser (5 av 110 pasienter; 4,5 %). DMP antar derfor at det kun vil være et svært lite antall pediatriske pasienter hvor det kan være aktuelt å gjennomføre alle 5 behandlingssykluser.

Legemiddelkostnader per pasient avhenger av vekt og kroppsoverflate, og spenner fra om lag 514 200 NOK for de aller minste barna, til 1 748 100 NOK for de eldste barna/ungdommer. Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkludert mva.), inkluderer legemiddelsvinn (ingen deling av hetteglass), og legger til grunn at pasienten gjennomfører de to første behandlingssykluser med blinatumomab.

Legemiddelkostnader for blinatumomab basert på forhandlet, rabattert (konfidensiell) legemiddelpris vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvalitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av sykdommen for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

ALL er den vanligste formen for leukemi blant barn og utgjør cirka 85 % av tilfellene. Den er mest vanlig hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. ALL har som oftest en god prognose (3). Ca. 15 % av barn behandlet for ALL vil senere få residiv. Prognosen etter residiv av ALL er dårligere enn ved første gangs behandling, med opp mot 50 % sjanse til helbredelse ved sene residiver, dårligere ved tidlige residiver (4). Prognosen blir stadig dårligere for hvert residiv som pasienten opplever, og pasienter med refraktær sykdom har ytterligere forverret prognose sammenliknet med pasienter med residiv (5).

Pasientene som omfattes av denne metodevurderingen er pediatriske pasienter i alderen ≥ 1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Dette er å anse som en svært alvorlig sykdom.

I en tidligere metodevurdering av tisagenlecleucel (Kymriah) (ID2017_093) (11) ble det estimert et absolutt prognosetap (APT) på om lag 51 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for pediatriske og unge voksne pasienter med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL behandlet med klofarabin i kombinasjon med etoposid og syklofosamid (CEC), etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter hvor dette var egnet.

Sykdommen er sjelden, og blinatumomab ble tilkjent «*orphan*» status i 2009.

Usikkerhet

Studie MT103-205 ligger i all hovedsak til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonsutvidelsen, og danner også dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Studien er en åpen, én-armet, ukontrollert fase I/II-studie. Det er en svakhet at MT103-205-studien er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av blinatumomab opp mot dagens behandling. Det foreligger også endelige resultater fra RIALTO-studien, men også den studien er en åpen, én-armet og ukontrollert studie.

Enarmede studier kan ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter (som RFS og OS). Et slikt studiedesign har lav validitet på linje med pasientserier, med unntak av at i en én-armet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og får mer systematisk oppfølging.

Amgen har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen, og det er ikke utarbeidet en helseøkonomisk modell som kan benyttes til å estimere kostnadseffektiviteten av behandling med blinatumomab sammenliknet med annen behandling som benyttes i norsk klinisk praksis ved den aktuelle indikasjonen.

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	23-08-2018 og 23-01-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-03-2021 og 23-09-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	Produsent har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	N.A.*
Saken tildelt saksutreder(e)	11-02-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	N.A.*
Rapport ferdigstilt	24-04-2025
Saksbehandlingstid hos DMP (fra saken ble tildelt saksutreder)	72 dager

* I samråd med Bestillerforum for nye metoder, ble det besluttet at det ikke var aktuelt å rekruttere medisinske fageksperter til denne metodevurderingen. Medisinske fageksperter har derfor heller ikke blitt kontaktet.

N.A.: ikke aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 14. mai 2025

ID2021_047: Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av barn ≥1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 24.04.2025 samt godkjent SPC for Blinicyto. I denne saken har DMP har gjort en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, med en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene.

Oppdrag om metodevurdering ble opprinnelig gitt av Bestillerforum for nye metoder 22.03.2021. Med bakgrunn i at Amgen ikke leverte dokumentasjon til metodevurdering ble bestillingen endret til gjeldende bestilling som lyder: «*En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av barn ≥1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.*»

Godkjent indikasjon:

Blinicyto er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 måned eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.



Vedrørende behandling av barn for ALL, og forventet plassering av blinatumomab i behandlingsalgoritmen skriver DMP følgende: «Det har tradisjonelt ikke vært noen ensartet behandling av residiv i Norge eller Norden. Tisagenlekleucel (Kymriah) ble besluttet innført av Beslutningsforum (17.12.2018) «i tråd med godkjent preparatomtale til behandling av pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall». I forbindelse med metodevurderingen av tisagenlekleucel ble det gitt innspill fra medisinske fageksperter om at annen aktuell behandling for pasientgruppen er klofarabin (Evoltra) i kombinasjon med etoposid og syklofosfamid (CEC) eller blinatumomab (Blinicyto), begge etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter hvor dette er egnet. Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, sist oppdatert i mai 2020. Generelt foregår behandling av ALL hos barn etter felles nordiske retningslinjer vedtatt av NOPHO (Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi), og det finnes egne behandlingsprotokoller for ALL hos barn. Det anbefales at pasienter med ALL bør behandles etter den til enhver tid gjeldende NOPHO-protokollen.»

Videre skriver DMP at «Det antas at blinatumomab (Blinicyto) vil bli brukt i samsvar med anbefalingene i den godkjente preparatomtalen. I tillegg til tisagenlekleucel, finnes det også et annet legemiddel, klofarabin (Evoltra), som ble markedsført i Norge i 2007. Klofarabin er godkjent til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos pediatriske pasienter som har residivert eller er refraktære etter minst to tidligere behandlingsregimer, hvor ingen andre behandlingsalternativer forventes å gi varig respons. Sikkerhet og effekt er undersøkt i studier med pasienter ≤21 år ved førstegangsdiagnose (9). Det foreligger imidlertid ingen metodevurdering av klofarabin. De tre nevnte behandlingene (blinatumomab, tisagenlekleucel og klofarabin) har en mye tilsvarende indikasjon, og alle vil kunne betraktes som behandling i sen linje (sistelinjebehandling) hos de aktuelle pediatriske pasientene. Det ble imidlertid innført en begrensning knyttet til bruken av tisagenlekleucel (Kymriah), som innebærer at behandlingen kun skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF (OUS). Tilsvarende begrensning gjelder ikke for de to andre behandlingene (blinatumomab og klofarabin). Det antas at dette vil kunne ha en viss betydning for hvilken behandling som blir vurdert og foretrukket for den enkelte pasient.»

Blinicyto har flere godkjente indikasjoner med tilhørende beslutninger i Nye metoder.

- *Blinicyto er indisert som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-celleprekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg.*

Beslutning i Beslutningsforum 13.06.2016, ID2015_013¹:

«Blinatumomab (Blinicyto) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å beregne kostnadseffektivitet og effektforskjeller, og merkostnader er ukjente.»

¹ Den opprinnelig godkjente indikasjonen har senere blitt endret



- *Blinicyto er indisert som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) større enn eller lik 0,1 %.*

Beslutning i Beslutningsforum 22.11.2021, ID2019_118

1. Blinatumomab (Blinicyto) innføres som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$ under følgende vilkår:

- *sykdommen er i første fullstendige remisjon*
 - *behandlingen gjennomføres i tråd med anbefalingene i Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, og kun én kur blinatumomab skal benyttes etter konsolidering.*
- 2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
- 3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.12.2021, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.*

- *Blinicyto er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.*

Beslutning i Beslutningsforum 20.01.2025, ID2021_036

1. Blinatumomab (Blinicyto) innføres som monoterapi til behandling av barn med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.

- 2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
- 3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.*

- *Blinicyto er indisert som monoterapi som del av konsolideringsterapi for behandling av voksne med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL*

Pågående metodevurdering, ID2024_069²

Blinicyto er også vurdert i Nye metoder som bro til transplantasjon hos pasienter med avansert B-prekursor ALL, ID2017_067. Denne saken ble behandlet i interregionalt fagdirektørmøte 20.01.2025 med følgende beslutning:

- 1. Fagdirektørmøte tar til orientering at ID2017_067 Blinatumomab (Blinicyto) som bro til transplantasjon hos pasienter med avansert B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) er avbestilt av Bestillerforum.*
- 2. Legemidlet skal ikke benyttes til den aktuelle indikasjonen*
- 3. Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder*

Blinicyto er også omfattet av onkologianbudet for ALL, men ikke satt i sammenligningsgruppe med andre legemidler.

² Dokumentasjon til metodevurdering er bestilt. DMP venter på at firma skal sende inn dokumentasjonen.



Pristilbud

Amgen har 07.05.2024 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
177099	Blincyto, pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, 38,5 mcg, 1 sett	34 277,30 NOK	

Legemiddelkostnader ved behandling med blinatumomab er avhengig av pasientenes vekt og kroppsoverflate, og er beregnet med svinn.

For pasienter over 45 kg tilsvarer dette en legemiddelkostnad på [redacted] for henholdsvis første behandlingssyklus³ og påfølgende behandlingssykluser med tilbudt RHF-AUP. Tilsvarende blir legemiddelkostnadene på 788 378 og 959 764 NOK med maks AUP.

Dersom man antar gjennomsnittlig kroppsoverflate ved forskjellige aldre som vist i tabellen under blir legemiddelkostnader for pasienter under 45 kg følgende:

Kroppsoverflate	Anslått alder	Kostnad syklus 1 Maks-AUP inkl. mva.	Kostnad syklus 1 RHF-AUP inkl. mva.	Kostnad syklus 2-5 Maks-AUP inkl. mva.	Kostnad syklus 2-5 RHF-AUP inkl. mva.
0,5 m ²	2 år	274 218 NOK		239 941 NOK	
1,07 m ²	9 år	445 605 NOK		479 882 NOK	

Legemiddelkostnadene er beregnet med følgende dosering, i henhold til SPC:

Tabell 1. Anbefalt BLINCYTO-dosering for residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL

Kroppsvekt	Syklus 1			Påfølgende sykluser	
	Dag 1–7	Dag 8–28	Dag 29–42	Dag 1–28	Dag 29–42
45 kg eller mer (<i>fastdose</i>)	9 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	Behandlingsfritt intervall på 14 dager	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	Behandlingsfritt intervall på 14 dager
Under 45 kg (<i>Dose basert på kroppsoverflateareal</i>)	5 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 9 mikrog/dag)	15 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 28 mikrog/dag)		15 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 28 mikrog/dag)	

³ Behandlingssyklus 28 dager



Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. Det henvises til metodevurderingen for DMP sin kvalitative vurdering vedrørende prioriteringskriteriene.

DMP har presentert legemiddelkostnader for behandling med blinatumomab. «I henhold til anbefalingene i preparatomtalen til Blincyto, kan pasienter med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL innledningsvis få to behandlingssykluser. Pasienter som har oppnådd fullstendig remisjon etter to behandlingssykluser kan få opptil tre tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling, basert på individuelle nytte/risiko-vurderinger. Behandlingen med Blincyto er med andre ord tidsbegrenset, og totalt vil det kunne gis inntil 5 behandlingssykluser.

Totalkostnadene per pasient for de to første behandlingssyklusene vil kunne spenne fra om lag 514 200 NOK for de aller minste barna, til om lag 1 748 100 NOK for de eldste barna/ungdommer, basert på maksimal AUP inkl. mva.

Totalkostnadene per pasient for et fullt behandlingsløp (5 behandlingssykluser) vil kunne spenne fra om lag 1 234 000 NOK for de aller minste barna, til 4 627 400 NOK for de eldste barna/ungdommer, basert på maksimal AUP inkludert mva».

Sykehusinnkjøp har beregnet totalkostnader per pasient basert på RHF AUP:

Totalkostnadene per pasient for de to første behandlingssyklusene vil kunne spenne fra om lag [redacted] for de aller minste barna, til om lag [redacted] for de eldste barna/ungdommer, basert på RHF AUP inkl. mva.

Totalkostnadene per pasient for et fullt behandlingsløp (5 behandlingssykluser) vil kunne spenne fra om lag [redacted] for de aller minste barna, til om lag [redacted] for de eldste barna/ungdommer, basert på RHF AUP inkludert mva».

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser i denne saken. DMP skriver at det vil kunne være 5-10 pasienter med ALL-residiv i Norge hvert år. DMP anslår at antall aktuelle pasienter i henhold til indikasjon vil være noe lavere enn dette.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Blincyto blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av virkestoff blinatumomab (Blincyto) i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon. Blincyto ble innført med begrensning til behandling av ALL hos barn i januar 2022.

«NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att avstå från generell användning av Blincyto vid akut lymfatisk leukemi (ALL) hos barn
- att Blincyto kan användas som bryggbehandling till barn och vuxna med ALL inför allogen stamcellstransplantation»

Lenke: [https://samverkanlakemedel.se/download/18.25cdd0fd18e65a1a5d02192f/1642515030568/Blincyto-\(blinatumomab\)-vid-akut-lymfatisk-leukemi-220118.pdf](https://samverkanlakemedel.se/download/18.25cdd0fd18e65a1a5d02192f/1642515030568/Blincyto-(blinatumomab)-vid-akut-lymfatisk-leukemi-220118.pdf)



Danmark: ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon. Pågående vurdering av behandling med Blincyto til ALL. Det forventes en beslutning 19. november 2025.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/blinatumumab-blincyto-akut-lymfoblastaer-leukaemi-all>

Skottland (SMC): innført, april 2019.

“blinatumomab (Blincyto®) is accepted for use within NHSScotland.

“Indication under review: As monotherapy for the treatment of paediatric patients aged 1 year or older with Philadelphia chromosome negative CD19 positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia which is refractory or in relapse after receiving at least two prior therapies or in relapse after receiving prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

SMC accepted blinatumomab for use in adults following a submission under the end of life and ultra-orphan process.

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

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/blinatumomab-blincyto-abb-paed-lic-ext-smc2148/>

England (NICE/NHS): ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Oppsummering

Blinatumomab antas å være aktuell som behandling i sen linje (sistebehandling) hos de aktuelle pediatriiske pasientene. Andre behandlingsalternativer i tilsvarende linje antas å være tisagenlekleucel og klofarabin, men det har tradisjonelt ikke vært noen ensartet behandling av residiv i Norge eller Norden.

Totalkostnadene per pasient for de to første behandlingssyklusene vil kunne spenne fra om lag [redacted] for de aller minste barna, til om lag [redacted] for de eldste barna/ungdommer, basert på RHF AUP inkl. mva. Totalkostnadene per pasient for et fullt behandlingsløp (5 behandlingssykluser) vil kunne spenne fra om lag [redacted] for de aller minste barna, til om lag [redacted] for de eldste barna/ungdommer, basert på RHF AUP inkludert mva.

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken. Det antas at færre enn 5-10 pasienter vil være aktuelle for behandling hvert år.

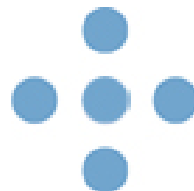
Dersom Blincyto blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	25.04.2025	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.04.2025	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	07.05.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	19 dager hvorav 9 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 106 – 2025 ID2021_108: Sotorasib (Lumykras) som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_108: Sotorasib (Lumykras) som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Sotorasib (Lumykras) innføres ikke som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_108: Sotorasib (Lumykras) som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2021_108: Sotorasib (Lumykras) som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, notat fra Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at sotorasib (Lumykras) ikke innføres som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

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

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel som ikke tidligere er vurdert i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens Legemiddelverk
Dato:	12.12.2022

Beslutning i Bestillerforum 27.09.2021

ID2021_108 Sotorasib (Lumykras) til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon. Det er bestilt (27.09.21) en hurtig metodevurdering med en kostnad-per-QALY vurdering (C-løp) hvor det oppgis at innsendt analyse bør baseres på data fra den pågående fase III-studien for sotorasib i den aktuelle indikasjonen.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Sotorasib fikk 06.01.22 betinget markedsføringstillatelse i EU basert på CodeBreak 100 som er en enkelarmet, åpen, multisenter fase II studie. Den pågående fase III studien (CodeBreak 200, [NCT04303780](#)) er en mulitsenter, randomisert, åpen, kontrollert studie som sammenligner sotorasib med docetaxel i samme indikasjon som den innsendte analysen (1). Studiedataene er planlagt tilgjengeliggjort/innsendt til EMA for vurdering i mars 2023 (2).

Bestillingen fra Bestillerforum var tydelig på at innsendt helseøkonomiske analyse bør baseres på data fra den pågående fase III-studien for sotorasib til den aktuelle indikasjonen. Firma har allikevel valgt å sende inn en hurtig metodevurdering med en kostnad-per-QALY vurdering (C-løp) basert på CodeBreak 100, der relativ effekt er beregnet fra en uankret indirekte sammenlikning (MAIC¹) med docetaxel som komparatorarm.

En uankret MAIC er forbundet med stor usikkerhet og fare for skjevhet i resultatene da en slik analyse krever at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer er justert for, noe som i praksis er vanskelig. Legemiddelverket vurderer at en metodevurdering av innsendte data basert på den uankrede indirekte sammenligningen av sotorasib og docetaxel vil gi stor usikkerhet rundt størrelsen på relativ effekt og dermed med høy sannsynlighet stor beslutningsusikkerhet. Basert på føringer i bestillingsordlyden og kapasitetsutfordringer på Legemiddelverket vurderes det som hensiktsmessig å avvente grundigere metodevurdering i påvente av mer robuste fase III data der relativ effekt mellom sotorasib og docetaxel kan etableres basert på randomiserte data. Data fra den pågående fase III studien vil kunne være utgangspunkt for en kostnad-per-QALY analyse med

¹ Matching adjusted indirect comparison

reduisert usikkerhet sammenlignet med en indirekte analyse basert på fase II studien og en ekstern kontrollarm.

Tabellen baserer seg på EMA European Public Assessment Report (2)

Handelsnavn	Lumykras
Virkestoff	sotorasib
ATC-kode	L01XX73
Legemiddelfirma	Amgen AB Norway
Bestilling	ID2021_108 Sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon.
Godkjent indikasjon	LUMYKRAS er indisert som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	-
MT legemiddel	06.01.2022
Virkningsmekanisme	Sotorasib er en selektiv KRAS G12C -hemmer, som gir kovalent og irreversibel binding med det unike cysteinet for KRAS G12C. Inaktivering av KRAS G12C med sotorasib blokkerer tumorcellenes signalering og overlevelse, hemmer cellevekst og fremmer apoptose selektivt i tumorer som inneholder KRAS G12C, en onkogen driver av tumorgenese.
Dosering og administrasjonsmåte	Anbefalt dose er 960 mg sotorasib (åtte tabletter på 120 mg) oralt en gang daglig. Behandling bør fortsette så lenge pasienten ikke viser tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Klinisk effekt	Sikkerhet og effekt av sotorasib er studert i en enkelarmet, åpen multisenter fase II studie (CodeBreak 100) i pasienter med lokalavansert eller metastatisk KRAS G12C mutert NSCLC som hadde sykdomsprogresjon etter tidligere behandling. Totalt 126 pasienter ble inkludert i studien og behandlet med Lumykras frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median behandlingsvarighet var 5,5 måneder. 48 % av pasientene ble behandlet i ≥ 6 måneder og 33 % av pasientene ble behandlet i ≥ 9 måneder. Median alder i studien var 64 år; 50 % kvinner; 82 % hvite, 15 % asiatiske, 2 % svarte; 70 % ECOG PS 1; 96 % hadde stadium IV-sykdom; 99 % med ikke-skvamøs histologi, 81 % tidligere røykere, 12 % nåværende røykere, 5 % hadde aldri røkt. 43 % av studiepopulasjonen hadde mottatt en tidligere linje med behandling, 35 % 2 tidligere linjer med behandling, 22 % mottok 3 tidligere linjer med behandling, 91 % hadde blitt behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi, 90 % hadde fått platinabasert kjemoterapi; 81 % både platinabasert kjemoterapi og anti-PD-1/PD-L1. Områdene for kjent ekstra-torakal metastase omfattet 48 % bein, 21 % hjerne og 21 % lever. Primærendepunktet i studien var objektiv responsrate (ORR) vurdert av en blindet uavhengig sentral komite (BIRC) i henhold til RECIST v1.1. Responsvarighet (DOR) og total overlevelse (OS) var sentrale sekundærendepunkter.

	Tabellen oppsummerer effektresultater for CodeBreak 100 for pasienter med KRAS G12C mutert NSCLC. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Effektparametere</th><th>LUMYKRAS N = 124</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR, % (95 % KI)^{a,c}</td><td>37,1 (28,6, 46,2)</td></tr> <tr> <td>Fullstendig respons (CR), %</td><td>2,4</td></tr> <tr> <td>Delvis respons (PR), %</td><td>34,7</td></tr> <tr> <td>DOR^{a,d}</td><td></td></tr> <tr> <td>Antall respondenter</td><td>46</td></tr> <tr> <td>Median^b, måneder (område)</td><td>11,1 (6,9, 15,0)</td></tr> <tr> <td>Sensorert, %</td><td>39,0</td></tr> <tr> <td>Pasienter med varighet ≥ 6 måneder, %</td><td>63,0</td></tr> </tbody> </table> KI = konfidensintervall; DOR = responsvarighet; ORR = objektiv responsrate; ^a Responsrelatert effektresultat ^b Beregnet ved bruk av Kaplan-Meier-metoden ^c Basert på datakutt 1. desember 2020 ^d Basert på datakutt 20. juni 2021 Kaplan-Meier estimatet for overlevelse ved 12 måneder var 51.4 % (95 % KI: 41.9, 60.1). Median oppfølgingstid var 12.2 (95 % KI: 12.0, 12.5) måneder.	Effektparametere	LUMYKRAS N = 124	ORR, % (95 % KI)^{a,c}	37,1 (28,6, 46,2)	Fullstendig respons (CR), %	2,4	Delvis respons (PR), %	34,7	DOR^{a,d}		Antall respondenter	46	Median ^b , måneder (område)	11,1 (6,9, 15,0)	Sensorert, %	39,0	Pasienter med varighet ≥ 6 måneder, %	63,0
Effektparametere	LUMYKRAS N = 124																		
ORR, % (95 % KI)^{a,c}	37,1 (28,6, 46,2)																		
Fullstendig respons (CR), %	2,4																		
Delvis respons (PR), %	34,7																		
DOR^{a,d}																			
Antall respondenter	46																		
Median ^b , måneder (område)	11,1 (6,9, 15,0)																		
Sensorert, %	39,0																		
Pasienter med varighet ≥ 6 måneder, %	63,0																		
Bivirkninger	De vanligste bivirkningene var diaré (34 %), kvalme (25 %) og fatigue (21 %). De vanligste alvorlige (grad ≥ 3) bivirkningene var økt ALAT (5 %), økt ASAT (4 %) og diaré (4 %). De mest vanlige bivirkningene som førte til permanent seponering av behandlingen, var økt ALAT (1 %) og økt ASAT (1 %) og legemiddelindusert leverskade (DILI) (1 %). De vanligste bivirkningene som førte til doseendringer, var økt ALAT (6 %), diaré (6 %), økt ASAT (6 %), kvalme (3 %), økt alkalisk fosfatase i blodet (3 %) og oppkast (2 %).																		
Kostnader	Legemiddelkostnaden for en måneds/års behandling med sotorasib er hhv. 97 000/1 164 000 ved 100% doseintensitet, og basert på maksimal AUP inkludert mva. (3). En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av sotorasib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil også fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.																		

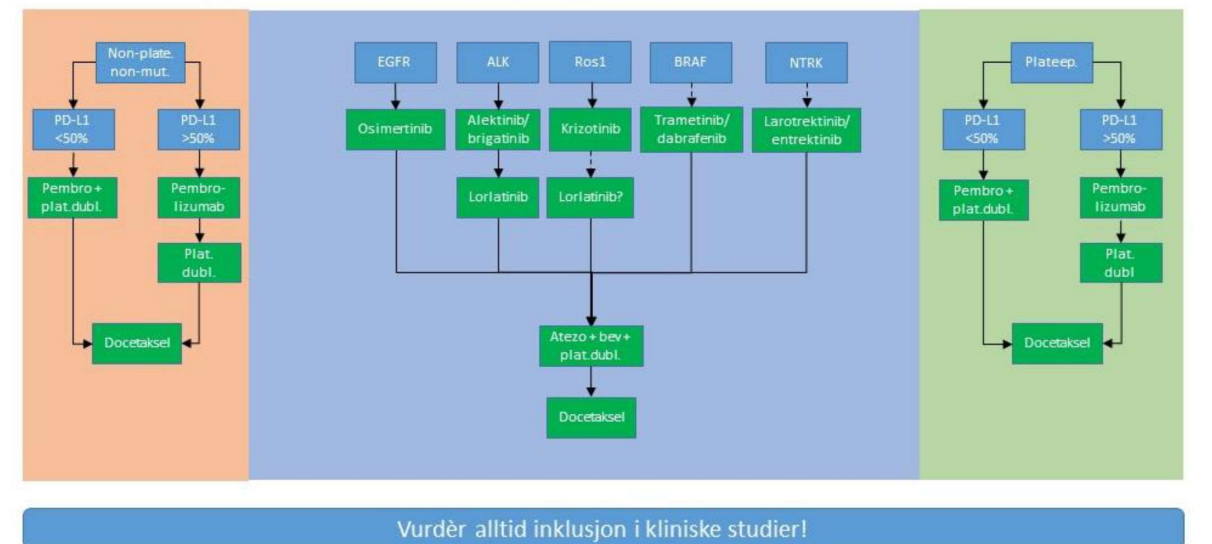
Norsk klinisk praksis

KRAS G12C er en av de mest vanlige KRAS mutasjonene i NSCLC med adenokarsinom, og utgjør omtrent 42 % av disse mutasjonene (2). To kliniske eksperter legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at KRAS G12C påvises i omtrent 150 pasienter årlig i norsk klinisk praksis. Det er usikkert hvor mange av disse igjen som vil være aktuell for behandling med sotorasib i den aktuelle indikasjonen.

I følge en norsk klinisk ekspert er median alder 65 år og ca 90 % av pasientene vil ha ECOG status 1, mens de resterende 10 % vil ha ECOG 2 etter førstelinjebehandling.

Et av inklusjonskriteriet i fase III studien CodeBreak 200 var progresjon etter tidligere behandling med platinum-basert kjemoterapi og immunterapi, enten sekvensielt eller i kombinasjon (4). Ifølge nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom (5) er immunterapi gitt som monoterapi eller immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi førstelinjebehandling for den relevante pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis (se figur under, behandlingsalgoritme for ikke plateepitel, ikke mutert). For pasienter som har respondert på immunterapi med eller uten kjemoterapi, og som så progredierer i en behandlingspause eller etter seponering vil det kunne være aktuelt med reintroduksjon av immunterapi, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi. Docetaxel vil også være aktuell behandling ved progresjon.

Oppdatert behandlingsalgoritme, avansert NSCLC



Det finnes en pågående fase 2 studie i Norge for sotorasib (SOLUCOM) som inkluderer pasienter som

11. *Chlorophyll *a** and *Chlorophyll *b** were determined by the method of Arar and Collins (1971).

Legemiddelverket tar forbehold om at utredninger og beslutninger i andre land kan være ulike med

NICE har levert en

Sverige

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) har beregnet IKER og besluttet at Lumykras skal «inngå i högkostnadsskyddet med begränsad subvention» (9). Hvorvidt dette gir tilgang for alle aktuelle pasienter vet vi ikke. I sin metodevurdering belyser TLV usikkerhet knyttet til den helseøkonomiske analysen og beregning av IKER, men konkluderer med at sotorasib har en effektfordel over docetaxsel.

Skottland

The Scottish Medicines Consortium (SMC) har ikke beregnet IKER, men aksepterer en midlertidig innføring som betyr at Lumykras er akseptert for bruk i klinikken med forbehold om løpende evaluering og revurdering etter ytterligere bevis for mereffekt, i dette tilfellet fase III data (10). Bruk av Lumykras forutsetter av vilkårene i et såkalt «patient access scheme» oppfylles.

Danmark

Medisinrådet har beregnet IKER, men anbefaler ikke innføring av sotorasib i aktuell indikasjon (11). Medisinrådet bemerker at uten en randomisert studie så er datagrunnlaget svært usikkert, og konkluderer derfor med at det er usikkert om sotorasib kan forlenge pasientenes levetid sammenlignet med dagens standardbehandling docetaxsel.

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere med dokumentasjonen som er tilgjengelig i dag. Bestillingsordlyden var tydelig på at den helseøkonomiske analysen burde baseres på data fra den pågående fase III studien. Det vurderes som hensiktsmessig å avvente grundigere metodevurdering i påvente av mer robuste data for relativ effekt mellom sotorasib og docetaxsel som forventes å foreligge i 2023, og i lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget i bestilling ID2021_108 kvitteres ut med dette notatet.

Legemiddelverket anbefaler at bestillingen også oppdateres til å være i tråd med godkjent indikasjon:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sotorasib som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 06. mai 2025

ID2021_108: Sotorasib (Lumykras) som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling

Bakgrunn

Det vises til notater fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 12.12.2022 og 18.12.2024, samt godkjent SPC for sotorasib (Lumykras).

Godkjent indikasjon:

Monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling.

Ifølge notat fra DMP fra 18.12.2024 har sotorasib en betinget markedsføringstillatelse (MT) som er basert på en énarmet fase 2 studie. For å bekrefte effekt og sikkerhet av sotorasib til behandling av pasienter med KRAS G12C-mutert NSCLC lå det derfor en betingelse i markedsføringstillatelsen om at Amgen skulle sende inn resultater fra fase-3 studien CodeBreak 200, som sammenligner sotorasib med docetaxel i tilsvarende pasientpopulasjon. Grunnet utfordringer med systematisk bias knyttet til gjennomføringen av studien og dermed tolkning av resultatene, har ikke lenger CodeBreak 200 regulatorisk status som bekreftende studie for effekt/sikkerhet av sotorasib.

Preparatomtalen av Lumykras har nylig blitt oppdatert med følgende informasjon: *For å bekrefte effekt og sikkerhet av sotorasib i behandlingen av pasienter med KRAS G12C-mutert NSCLC, skal innehaver av markedsføringstillatelsen levere den kliniske studierapporten for primæranalysen av fase 3 CodeBreak 202- studien (studie 20190341) der sotorasib i kombinasjon med platinadublett sammenlignes med pembrolizumab i kombinasjon med platinadublett for behandling av PD-L1-negativ KRAS G12C-positiv avansert/metastatisk NSCLC. Primæranalysen er forventet Q2 2026.*¹

¹ https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_no.pdf



DMP skriver i notatet at basert på ovenstående, mener DMP ikke det er hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering med utgangspunkt i innsendt dokumentasjon som baserer seg på fase 3 studien CodeBreak 200.

Ifølge notat fra DMP fra 06.12.2022 er sotorasib en selektiv KRAS G12C -hemmer. KRAS G12C er en av de mest vanlige KRAS mutasjonene i lungeadenokarsinom og utgjør omtrent 42 % av disse. Det estimeres at KRAS G12C påvises hos omtrent 150 pasienter årlig i norsk klinisk praksis. Det er usikkert hvor mange av disse igjen som vil være aktuell for behandling med sotorasib under gjeldende indikasjon.

Pristilbud

Amgen har 05.03.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva
488864	Lumykras Tablett 120mg, 240 stk	95 447,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 161 280 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 960 mg (8 tabletter) 1 gang daglig i henhold til SPC. Behandling bør fortsette så lenge pasienten ikke viser tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Månedskostnaden for sotorasib (Lumykras) er [REDACTED] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens. Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader for første behandlingsår dersom 150 pasienter er aktuelle for behandlingen:

Pris	Legemiddelkostnader
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 174 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 05.03.2025 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom sotorasib blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.04.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av sotorasib (Lumykras) i andre land

Sverige: 01.04.2024 innført. TLV har omprøvet subventionsbeslutet för Lumykras (sotorasib) och beslutat att Lumykras ska kvarstå i läkemedelsförmånen, men med ändrad förmånsbegränsning till sänkt pris.²

² <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/omprovning-av-lakemedel/arkiv-avslutade-omprovningar-lakemedel/2024-05-16-lumykras-kvarstar-i-hogkostnadsskyddet-till-sankt-pris-med-forandrad-subventionsbegransning.html?query=lumykras>



Danmark: 28.09.2022 Medicinrådet **anbefaler ikke** sotorasib til behandling af voksne med frem-skreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, som tidligere har gennemgået en eller flere systemiske behandlinger.³

Skottland (SMC): 07.03.2022 sotorasib (Lumykras) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.⁴

England (NICE/NHS): 30.03.2022 Sotorasib **is recommended** for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating KRAS G12C mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer in adults whose disease has progressed on, or who cannot tolerate, platinum-based chemotherapy or anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. It is recommended only if the conditions in the **managed access agreement** for sotorasib are followed.⁵

Oppsummering

DMP har vurdert at det ikke er hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering med utgangspunkt i innsendt dokumentasjon som baserer seg på fase 3 studien CodeBreak 200, da studien ikke lenger har regulatorisk status som bekreftende studie for effekt/sikkerhet av sotorasib.



Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

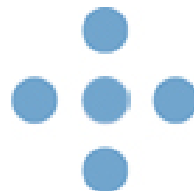
Eva Hennum Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	18.12.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.12.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.03.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	06.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	139 dager hvorav 90 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 49 dager.	

³ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/s/sotorasib-lumykras-lungekraeft>

⁴ <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sotorasib-lumykras-full-smc2443/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 107 – 2025 ID2022_053: Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling – ny pris

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_053: Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling – ny pris

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Zanubrutinib (Brukinsa) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_053: Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling – ny pris

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2022_053: Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling – ny pris

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at zanubrutinib (Brukinsa) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling.

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

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse av et legemiddel som tidligere er besluttet innført i systemet for Nye metoder. Indikasjonsutvidelsen er besluttet ikke innført tidligere, saken tas til beslutning på nytt basert på nytt pristilbud.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Forenklet metodevurdering av ID2022_053

Metode

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Brukinsa (zanubrutinib). Legemiddelverket har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av zanubrutinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at zanubrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BeiGene Ireland LTD, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om bl.a. dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_053 Bestillerforum for nye metoder besluttet 25.04.2022: <i>En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</i>
Legemiddelfirma	BeiGene Ireland LTD
Preparat	Brukinsa
Virkestoff	Zanubrutinib
ATC-kode	L01E L03
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av voksne med marginalsonelymfom (MSL) som har fått minst 1 tidligere anti-CD20-basert behandling.
Øvrige indikasjoner	Som monoterapi til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst 1 tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi. Som monoterapi til behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Beslutninger i Nye metoder	Er innført ID2021_010: Behandling av Waldenströms makroglobulinemi. Er innført ID2023_021: Monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

	Er innført ID2022_066: Monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling (R/R KLL).
Virkningsmekanisme	Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmer. BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og proliferasjon.
Dosering	Anbefalt total daglig dose er 320 mg. Kan tas 1 gang daglig (4 kapsler à 80 mg), eller deles i 2 doser daglig (2 kapsler à 80 mg 2 ganger daglig). Behandlingen bør fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis er usikker, og kan strekke seg over flere år. I en støttestudie med lengre oppfølgingstid enn hovedstudien (BGB-3111-AU-003, median oppfølgingstid 35 måneder) mottok om lag 60 % av pasientene fortsatt behandling etter 2 år, mens 30 % fortsatt sto på behandling etter 3 år. Støttestudien inkluderer kun 20 pasienter.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja ☐ Nei ☒

Bakgrunn

Sykdom

Marginalsonelymfom (MSL) er en gruppe av indolente (langsomtvoksende) non-Hodgkins lymfomer som originerer fra hukommelses B-lymfocytter. MSL deles inn i tre undergrupper: ekstranodalt MSL, splenisk MSL og nodalt MSL. Ekstranodale former er vanligst (50-70 % av MSL), utgår fra slimhinner, hud, orbita eller kjertelvev, og har bedre prognose enn de øvrige indolente lymfomene. Ved splenisk MSL (20 % av MSL) ses regelmessig miltaffeksjon, ofte benmargsaffeksjon og av og til affeksjon av perifere lymfeknuter. Nodalt MSL (10 % av MSL) rammer lymfeknuter, og i enkelte tilfeller benmarg og blod (1, 2).

Sykdommen utvikler seg langsomt, og gir som regel få symptomer innledningsvis. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har snakket med, angir at mange pasienter ikke er behandlingstrengende før flere år etter diagnosen.

Pasientanslag

I Norge diagnostiseres i overkant av 100 nye tilfeller av MSL årlig (3). BeiGene har estimert at 10-15 norske pasienter årlig vil motta behandling dersom legemiddelet innføres, med utgangspunkt i at zanubrutinib hovedsakelig vil bli brukt i tredje behandlingslinje. Legemiddelverket har konsultert med medisinske fageksperter som mener zanubrutinib vil bli brukt fra andre behandlingslinje dersom det innføres, og som gir varierende pasientanslag på 10-40 pasienter årlig.

Dagens behandling

Behandling av MSL er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer (1). Behandling er avhengig av subtype og sykdomsutbredelse, samt alder, komorbiditet og sykdomsaggressivitet. Alternativer er «watch and wait», strålebehandling, splenektomi (ved splenisk MSL). Ved indikasjon for medikamentell behandling er mulige alternativer rituksimab monoterapi, rituksimab i kombinasjon med ulike former for kjemoterapi (klorambucil, C(H)OP, bendamustin) eller rituksimab i kombinasjon med lenalidomid (Nye metoder ID2019_054). Medisinske fageksperter Legemiddelverket har snakket med angir at rituksimab monoterapi ofte gis først. Ved tilbakefall lang tid etter førstelinjebehandling (>3 år) vil man i mange tilfeller rebehandle med rituksimab monoterapi. Ved kortere intervall mellom førstelinjebehandling og tilbakefall, vil man kombinere rituksimab med kjemoterapi. En av fagekspertene anslår at majoriteten av aktuelle pasienter da behandles med rituksimab i kombinasjon med bendamustin. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har snakket med angir at de ikke selv har erfaring med rituksimab i kombinasjon med lenalidomid etter at denne ble innført av Nye metoder, men at kombinasjonen er fornuftig, spesielt om man ønsker et kjemoterapifritt behandlingsalternativ.

Av innspill fra fagmiljøet til Bestillerforum (4) og konsultasjon med medisinske fageksperter oppnevnt til denne saken, fremkommer det at også ibrutinib og akalabrutinib (andre BTK-hemmere) er noe brukt hos pasienter med behandlingssvikt på rituksimab og/eller rituksimab kombinert med kjemoterapi. Slik bruk er utenfor godkjent indikasjon og er ikke tidligere vurdert i Nye metoder.

Plassering av zanubrutinib i behandlingsalgoritmen

Godkjent indikasjon for zanubrutinib stiller krav om tidligere anti-CD20-basert behandling. Dette oppfylles for aktuelle pasienter ved dagens førstelinjebehandling. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har snakket med, mener zanubrutinib i hovedsak vil bli benyttet i andre behandlingslinje dersom behandlingen innføres, etter tidligere behandling med rituksimab monoterapi. Dette begrunnes bl.a. med at det forventes bedre effekt av BTK-hemmer gitt før kjemoterapi enn etter. Behandling med kjemoimmunoterapi vil sannsynligvis forskyves til senere linjer. Legemiddelverket vurderer at den mest relevante komparatoren for vurderingen er rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi. Det forventes at en eventuell innføring av zanubrutinib også vil fortrenge bruk av andre BTK-hemmere gitt utenfor godkjent indikasjon.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at zanubrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse som monoterapi for behandling av voksne med MSL som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling (2).

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er den kliniske studien MAGNOLIA (NCT03846427) (5, 6). Dette er en fase II, enarmet studie. Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert i tabellen under. For å bekrefte effekten av zanubrutinib i aktuell pasientpopulasjon, har ansvarlig legemiddelfirma også forpliktet seg til å levere effektdata til EMA fra en pågående fase III studie (NCT05100862) som sammenligner zanubrutinib i kombinasjon med rituksimab med lenalidomid og rituksimab i aktuell pasientpopulasjon. Studien er estimert avsluttet i 2028.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtale og EMAs vurderingsrapport

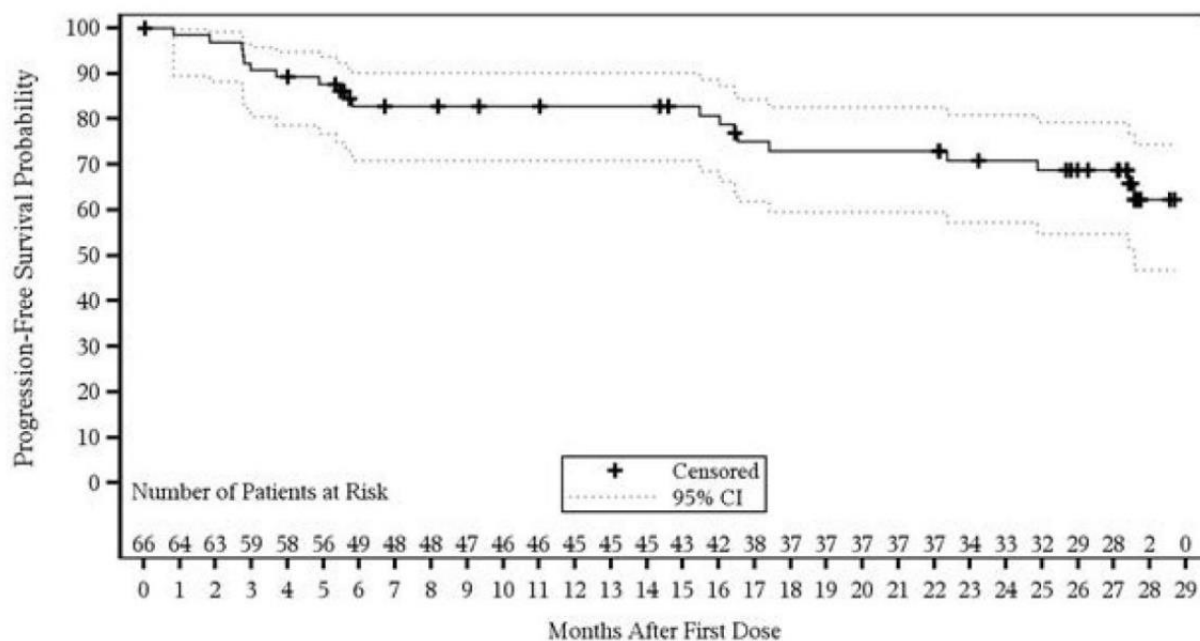
Studiedesign	Fase II Enarmet Multisenter Ublindet
Pasientpopulasjon	Pasienter med MSL som hadde mottatt minst en tidligere nti-CD20-basert behandling (n=68). Nøkkelkarakteristikker blant inkluderte pasienter: - 26 (38,2 %) pasienter hadde ekstranodal MSL, 26 (38,2 %) hadde nodal MSL, 12 (17,6 %) hadde splenisk MSL, og hos 4 (6 %) pasienter var undertypen ukjent. - Median alder var 70 år (range 37-95), og 53 % var menn. - Median antall tidligere behandlingslinjer var 2 (range 1 til 6). - 98,5 % hadde tidligere mottatt rituksimabbasert cellegiftbehandling - 85,3 % hadde tidligere mottatt behandling med alkylerende midler - 92,6 % hadde en baseline ECOG prestasjonsstatus på 0 eller 1. - 32,4 % hadde refraktær sykdom ved studiestart
Intervensjon	Zanubrutinib ble gitt oralt i en dose på 160 mg to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Ingen
Utfallsmål	Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC). Sekundære endepunkter inkluderte bl.a. varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS) og sikkerhet.
Effektresultater	Oppsummeres under tabellen.
Sikkerhet	Sikkerhetsdata var konsistente med tidligere observasjoner for zanubrutinib på tvers av krefttyper. Vanligste bivirkninger grad ≥ 3 (>5%) angitt i preparatomtalen for zanubrutinib er nøytropeni, pneumoni, hypertensjon og trombocytopeni.

Ved det siste tilgjengelige datakuttet fra MAGNOLIA-studien (mai 2022), etter en median oppfølgingstid for det primære endepunktet på 28 måneder, var ORR vurdert av IRC 68 % (95% KI: 55,56-79,11). Om lag 25 % av pasientene i studien oppnådde komplett respons, mens 42 % oppnådde delvis respons. ORR fordelt på de ulike subtypene av MSL var 64 % for ekstranodal MSL, 76 % for nodal MSL og 68 % for splenisk MSL.

Median DOR var ikke nådd (95% KI: 25,00-NE måneder), ei heller median PFS (95% KI: 27,56-NE måneder). Etter 24 måneder var hendelsesfri rate for DOR 72,9 % (95% KI: 54,42-84,90), mens hendelsesfri rate for PFS var 70,9 % (95% KI: 57,20-80,95). Kaplan-Meier data for PFS ved siste datakutt er vist i Figur 1. Data for totaloverlevelse er svært umodne, med 12 hendelser (18 %) ved siste datakutt.

Legemiddelverket vurderer at pasientene i MAGNOLIA-studien er tilstrekkelig representative for norske pasienter aktuelle for metoden, men anfører at pasientene inkludert i studien fremstår noe mer forbehandlet enn antatt i norsk klinisk praksis, med median 2 tidligere mottatte behandlingslinjer. Type tidligere behandling er ellers som forventet i norsk klinisk praksis. Andel pasienter med de ulike

undergruppene av MSL i den kliniske studien skiller seg fra den antatte fordelingen i norsk klinisk praksis for pasienter med MSL totalt sett, med en høyere andel pasienter med nodal type, og tilsvarende lavere andel med ekstranodal type. Dette kan muligens være en rimelig fordeling i senere behandlingslinjer. Subgruppeanalyser fra MAGNOLIA indikerer konsistent effekt på tvers av undertyper av MSL. Pasientantallet i hver subgruppe er imidlertid lavt og konfidensintervallene relativt brede, så resultatene bør tolkes med varsomhet.



Figur 1: Progresjonsfri overlevelse i MAGNOLIA studien, datakutt mai 2022 (2)

Legemiddelverkets vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Legemiddelverkets vurdering av nytte tar utgangspunkt i resultater fra MAGNOLIA-studien. Det er en svakhet at studien inkluderer relativt få pasienter og ikke har noen kontrollgruppe. Legemiddelverket kjenner heller ikke til at det foreligger data fra kontrollerte studier av andre BTK-hemmere ved behandling av refraktær/tilbakevendende MSL som kunne vært støttende for en kontekstualisering av resultatene for zanubrutinib sammenlignet med dagens behandling. Dette gjør det vanskelig å vurdere hvordan behandling med zanubrutinib står seg mot dagens behandling, som for disse pasientene hovedsakelig vil være rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi, alternativt BTK-hemmer brukt utenfor godkjent indikasjon og innført bruk i nye metoder for en mindre andel av pasientene.

Selv om raten for komplett respons i MAGNOLIA ikke er spesielt høy (25 %), vurderer EMA i sin utredningsrapport at ORR på 68 % og en hendelsesfri rate for DOR på 73 % etter 24 måneder er relevant for den aktuelle pasientpopulasjonen. Det påpekes at det ikke foreligger data som viser at det å oppnå respons (komplett eller partiell) vil føre til forlenget progresjonsfri overlevelse eller totaloverlevelse. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har snakket med anser resultatene som relevante for gjeldende pasientpopulasjon, og anfører at selv om kjemoterapi isolert sett kan gi responsrater som ligner

disse, er det en verdi i å ha flere kjemoterapifrie behandlingsalternativer tilgjengelig. Dette støttes også av innspill fra det medisinske fagmiljøet til Bestillerforum (4). Ved en eventuell innføring av zanubrutinib kan kemoimmunterapi utsettes til senere behandlingslinjer, og det anføres at man slik totalt sett vil kunne holde sykdomskontroll over lengre tid. Ifølge innspill fra det medisinske fagmiljøet til Bestillerforum (4) kan pasienter med nodal MSL være vanskeligere å behandle, og de kan ha redusert effekt av kjemoterapi. Kjemoterapifrie behandlingsalternativer kan være spesielt gunstig for denne pasientgruppen. Subgruppeanalyser fra MAGNOLIA indikerer konsistent effekt av zanubrutinib på tvers av undertyper av MSL.

Ressursbruk

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av zanubrutinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i form av absolutt prognosetap.

De fleste tilfeller av MSL kan ikke helbredes, men det er stor individuell forskjell i sykdomsforløp, og mange pasienter kan være tilnærmet symptomfrie i lang tid. Prognose varierer med alder og sykdomshistorikk. Median alder ved diagnose er 70,5 år i Norge (3). Lymfekreftforeningen angir at gjennomsnittlig overlevelse for pasienter med MSL er 9 år etter diagnose (7). Medisinske fageksperter gir tilbakemelding om at de fleste pasienter vil oppleve tilbakefall på et tidspunkt siden MSL ikke kan kureres, og at prognosen er dårligere ved raskt tilbakefall etter primærbehandling.

Usikkerhet

Det er en svakhet at den kliniske studien som ligger til grunn for å dokumentere effekten av zanubrutinib ved MSL inkluderer relativt få pasienter og ikke har noen kontrollgruppe. Dette gjør det vanskelig å vurdere nytten av behandling med zanubrutinib sammenlignet med dagens behandling. Videre er det uvisst om effekter på det primære endepunktet i studien, ORR, vil føre til forlenget overlevelse.

Legemiddelverket kjenner ikke til relevante pågående studier av zanubrutinib monoterapi hos aktuell pasientpopulasjon. Det pågår imidlertid en randomisert fase III studie (MAHOGANY, NCT05100862) som sammenligner zanubrutinib gitt i kombinasjon med rituksimab med behandling med lenalidomid og rituksimab hos aktuell pasientpopulasjon. Resultater fra denne studien ventes i 2028. Studien vil kunne gi estimater for effekt på tid-til-hendelse endepunkter som PFS og OS, som kan muliggjøre en kostnad-per-QALY analyse, av zanubrutinib i kombinasjon med rituksimab sammenlignet med et annet kjemoterapifritt behandlingsalternativ som er tilgjengelig i norsk klinisk praksis.

Statens legemiddelverk, 07-12-2023

Elisabeth Bryn

Enhetsleder

Ingrid Albert

Saksutreder

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	28-10-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-04-2022
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-04-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	24-05-2023
Saken tildelt saksutreder	07-08-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	13-09-2023
Rapport ferdigstilt	07-12-2023
Total tid hos Legemiddelverket ¹	247 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	0 dager
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket²	247 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	49 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	125 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 14.05.2025

ID2022_053: Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling – ny pris

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 07.12.2023 samt godkjent SPC for Brukinsa. Det vises dessuten til tidligere prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 15.12.2023, samt følgende beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder:

Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 22.01.2024 (sak 004-2024):

1. Zanubrutinib (Brukinsa) innføres ikke som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MSL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen.

Godkjent indikasjon:

BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling.

Zanubrutinib er en Brutonstيروسinkinase (BTK)-hemmer, som hemmer vekst og proliferasjon av maligne B-celler. Ifølge medisinske fagekspertene DMP konfererte med vil zanubrutinib i hovedsak benyttes i andre behandlingslinje, etter rituksimab (et anti-CD20-antistoff) som monoterapi. En eventuell innføring av zanubrutinib ved aktuell indikasjon vil ifølge fagekspertene i hovedsak fortrenge bruk rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi, primært bendamustin (BR). En innføring vil også til en viss grad fortrenge bruk av andre BTK-hemmer (ibrutinib og akalabrutinib), brukt utenfor godkjent indikasjonsområde (*off label*). Bruk av andre BTK-hemmere til behandling av MZL er ikke tidligere metodevurdert, og det foreligger ikke beslutning som innføring av slik behandling.

Zanubrutinib er tidligere besluttet innført ved følgende indikasjoner:



- ID2021_010: som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi (beslutningsdato 21.11.2022).
- ID2022_066: som monoterapi til behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling (R/R KLL) (beslutningsdato 13.03.2023).
- ID2023_021: som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon (beslutningsdato 24.04.2023).
- ID2022_102: som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Zanubrutinib (Brukinsa) skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR) (beslutningsdato 17.03.2025).

Pristilbud

BeiGene har 08.05.2025 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for ny vurdering:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
395878	Brukinsa, 120 kapsler, 80 mg	62 835,40 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 764 497 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 4 kapsler à 80 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Brukinsa er [REDACTED] RHF-AUP.

Behandling med Brukinsa bør fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2022_053):

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	15.12.2023		
2 (dette)	14.05.2023		

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. Legemiddelverket skriver at en eventuell innføring av zanubrutinib i hovedsak vil fortrenge bruk av BR. Rituksimab og bendamustin er begge ikke-patenterte legemidler og kostnadsnivået for disse er svært beskjedent. Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader for behandling med BR. Beregningene tar utgangspunkt i tilsvarende beregninger av behandling med BR som er gjort i tidligere prisnotat.

Behandling	Behandlingslengde brukt i beregningene	Legemiddelkostnader, RHF-AUP, inkl. mva	Administrasjonskostnader	Sum
Zanubrutinib	1 år		-	
Bendamustin+ rituksimab	4–8 behandlingssykluser		42 660 NOK– 85 320 NOK	



BR er behandling som stopper etter et maksimalt antall sykluser (à 28 dager), mens behandling med zanubrutinib fortsetter til progresjon. Det foreligger ikke dokumentasjon som er egnet for å vise om, eller i hvilken grad det er en effektgevinst av behandling med zanubrutinib sammenlignet med BR. DMP skriver at en eventuell innføring av zanubrutinib kan føre til at behandling med kjemoimmunterapi kan utsettes til senere behandlingslinjer, og at en dermed potensielt kan oppnå sykdomskontroll over lengre tid, men denne antagelsen er beheftet med usikkerhet.

Budsjettkonsekvenser

Medisinske fageksperter har anslått at rundt 10–40 pasienter hvert år vil være aktuelle for behandling med zanubrutinib i andrelinje. Dersom 40 pasienter starter behandling med zanubrutinib ved aktuell indikasjon resulterer dette i legemiddelkostnader for helseforetakene på om lag [REDACTED] det første året.

Legemiddelverket skriver imidlertid at behandlingsvarigheten kan strekke seg over flere år, og viser til en studie hvor om lag 60 % av pasientene fortsatt mottok behandling 2 år etter studiestart, og 30 % fortsatt mottok behandling etter 3 år.

Dersom zanubrutinib innføres i spesialisthelsestjenesten ved aktuell indikasjon vil dermed det totale antallet pasienter som mottar behandling, og dermed også legemiddelutgiftene, fortsette å øke år for år i tiden etter innføring.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom zanubrutinib blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2026 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av zanubrutinib (Brukinsa) i andre land

Sverige: Ikke innført, juni 2023¹.

«Brukinsa subventioneras inte för behandling av Waldenströms makroglobulinemi eller marginalzonslymfom.»

Danmark: Ingen beslutning identifisert.

Skottland (SMC): Besluttet innført, desember 2024².

«zanubrutinib (Brukinsa®) is accepted for use within NHSScotland

Indication Under Review: as monotherapy for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one prior anti-CD20-based therapy.»

England (NICE/NHS): Besluttet innført, september 2024³.

«Zanubrutinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating marginal zone lymphoma in adults who have had at least 1 anti-CD20-based treatment.

¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-05-22-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=zanubrutinib>

² <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukinsa-full-smc2684/>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1001/chapter/1-Recommendations>



Zanubrutinib has not been directly compared in a clinical trial with standard care. An indirect comparison of zanubrutinib with standard care suggests that zanubrutinib increases how long people have before their lymphoma gets worse and how long they live.

The cost-effectiveness estimates for zanubrutinib compared with standard care are within the range NICE normally considers an acceptable use of NHS resources. So, zanubrutinib is recommended.»

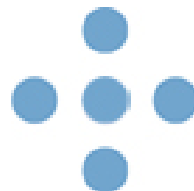
Oppsummering

Sykehusinnkjøp har produsert et nytt prisnotat basert på ny pris på zanubrutinib. Dersom zanubrutinib blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2026 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	Ikke aktuelt	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	08.05.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	6 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 108 – 2025 ID2023_050: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_050: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_050: *Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.*

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2023_050: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at trastuzumabderukstekan (Enhertu) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.

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

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse av et legemiddel som tidligere er besluttet innført i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Metodevurdering av ID2023_050

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Enhertu (trastuzumabderukstekan, forkortet T-DXd). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av T-DXd ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at T-DXd har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca og Daiichi Sankyo, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_050: En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	AstraZeneca og Daiichi Sankyo
Preparat	Enhertu
Virkestoff	Trastuzumabderukstekan, forkortet T-DXd
ATC-kode	L01FD04
Aktuell indikasjon	Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert NSCLC der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi. Markedsføringstillatelsen er betinget. Resultater fra en fase 3, randomisert, kontrollert studie av T-DXd i førstelinjebehandling av avansert HER2-mutert NSCLC (DESTINY-Lung04) skal rapporteres innen Q4 2025.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	HER2-positiv avansert brystkreft etter tidligere HER2-rettet behandling, ID2022_041, ID2021_006, er besluttet innført. HER2-lav avansert brystkreft etter tidligere kjemoterapi, ID2022_123, er besluttet innført. HER2-positivt adenokarsinom i mage eller gastroøsofagal overgang etter én tidligere HER2-basert behandling, ID2022_007, er ikke innført. Metodevurderingen er avbestilt da leverandør ikke har levert nødvendig dokumentasjon.
Virkningsmekanisme	T-DXd er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Funksjonen til antistoffdelen er å binde til HER2 uttrykt på overflaten av visse tumorceller. Etter binding og internalisering spaltes komplekset, og derukstekan frisettes, noe som forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød. Antistoffdelen har også vist å mediere antistoffavhengig cellulær cytotoxsisitet i humane brystkreftceller som overuttrykker HER2 <i>in-vitro</i> .

Dosering	5,4 mg/kg gitt intravenøst som infusjon hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒

Bakgrunn

Sykdom

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør omtrent 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2023 ble det registrert 3 297 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Lungekreft er også den krefttypen som tar flest liv i Norge, og selv om andelen pasienter som får kurativt rettet behandling øker, blir de fleste (ca. 60 %) diagnostisert i et sykdomsstadium der kurasjon ikke er mulig, enten pga. stadium IV eller tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (1, 2). Sykdommen forekommer langt hyppigere blant eldre, og er sjelden før 50 år; i Norge var median alder ved diagnose 73 år for både kvinner og menn i 2023. Lungekreft er først og fremst forårsaket av røyking (2).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør omtrent 80–85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke undertyper. Adenokarsinom er den vanligste typen av NSCLC, og utgjør cirka 50–60 %, etterfulgt av plateepitelkarsinom som utgjør cirka 25–30 %, og en rekke sjeldnere typer karsinomer (2).

NSCLC (primært adenokarsinom) kan videre klassifiseres basert på kreftfremmende genforandringer (dvs. drivermutasjoner). Det finnes i dag tilgjengelig målrettet behandling for flere drivermutasjoner (EGFR, ALK, Ros1, BRAF, NTRK, RET) og identifisering av mutasjoner ved molekylærpatologisk undersøkelse (inkludert HER2-analyse) skal gjøres på alle pasienter med NSCLC utenom plateepitelkarsinom-gruppen (1). Kvalitetsregisteret for lungekreft rapporterer at over 90 % av aktuelle pasienter ble analysert for mutasjoner i 2023 (2). Mutasjoner i HER2 (ErbB2) genet er relativt sjeldent (anslagsvis 2–4 % av alle lungesvulster), forekommer nesten utelukkende i typen adenokarsinom, og er vanligvis gjensidig ekskluderende for de andre nevnte drivermutasjonene. Pasienter med HER2-mutert NSCLC er oftere kvinner, har aldri røkt, og er yngre (median alder rundt 60 år) sammenlignet med andre lungekreftpasienter (3–6).

Hvis ovennevnte forekomster legges til grunn, tilsier det at mellom 15 og 40 pasienter kan være aktuelle for denne metoden per år i Norge. Norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, mener dette er et rimelig anslag. AstraZeneca og Daiichi Sankyo angir et litt lavere anslag på 12 pasienter årlig.

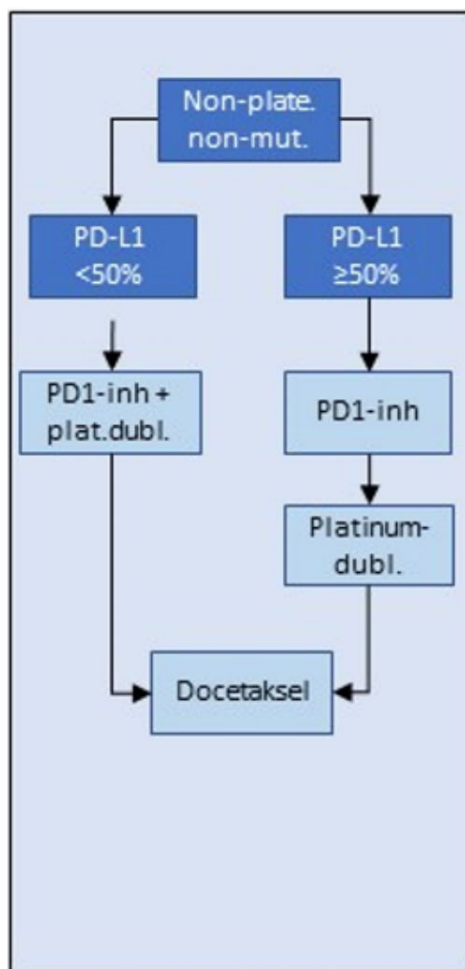
Dagens behandling

Behandling av lungekreft er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram, senest revidert i juni 2024 (1). For avansert NSCLC er kurativ behandling som regel ikke mulig. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Målsetningen med behandlingen er livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Pasienter i stadium III med dårlige prognostiske faktorer behandles på samme måte som stadium IV-sykdom.

Mutasjonsstatus og biomarkøren PD-L1 har betydning for behandlingsvalg ved avansert NSCLC, og PD-L1 analyse av svulsten bør derfor foreligge før behandlingsstart i tillegg til mutasjonsanalyse (1). For pasienter med HER2-mutert NSCLC finnes det per i dag ikke tilgjengelig målrettet behandling utenom gjennom deltakelse i kliniske studier, og disse behandles derfor i dag på samme måte som pasienter uten påviste drivermutasjoner. Pasienter med adenokarsinom uten påvist ALK-translokasjon, EGFR-mutasjon eller ROS1-fusjon skal i første linje vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi gitt sammen med kjemoterapi, alternativt immunterapi som monoterapi (ved høyt PD-L1-uttrykk og hos pasienter hvor man er

usikker på toleransen ovenfor kjemoterapi) (1). Med «immunterapi» menes PD-1 eller PD-L1-rettet antistoff. Kjemoterapi gitt sammen med PD(L)-1 hemmer er som regel en platinumforbindelse i kombinasjon med pemetreksed.

Ved progresjon etter førstelinjes behandling med kjoimimmunterapi, vil aktuell behandling kunne være docetaxel. Pasienter som opplever initiell respons på immunkjemoterapi, kan rebehandles ved progresjon dersom initial respons ble oppnådd. En skjematisk fremstilling over dagens behandlingsalgoritme ved ikke-plateepitel, ikke-mutert NSCLC er vist i Figur 1. Behandlingsalgoritmen presiserer også at inklusjon i kliniske studier alltid bør vurderes (ikke vist i figuren).



Figur 1. Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert, ikke-plateepitel, ikke-mutert NSCLC (utdrag sakset fra (1))

Plassering av T-DXd i behandlingsalgoritmen

T-DXd har godkjent indikasjon til behandling av avansert NSCLC der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi. I dag behandles disse pasientene med docetaxel, som vurderes å være relevant komparator.

De norske medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, sier at det er betydelig behov for metoden. De viser til at det generelt er lave responsrater på kjemoterapi i senere behandlingslinjer ved NSCLC, og at T-DXd derfor vil foretrekkes over docetaxel, som vil forskyves til eventuelt senere behandlingslinjer. Videre

anfører de at det sannsynligvis vil være mer aktuelt å gi T-DXd etter progresjon på kjemoimmunterapi, sammenlignet med å forsøke re-behandling, slik dagens behandlingsretningslinjer foreslår.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at T-DXd har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget betinget markedsføringstillatelse for behandling av voksne pasienter med avansert HER2-mutert NSCLC etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.

Betinget markedsføringstillatelse er innvilget som følge av at kliniske data er ufullstendige, og innebærer krav om at resultater fra en fase 3, randomisert, kontrollert studie av T-DXd i førstelinjebehandling av avansert HER2-mutert NSCLC (DESTINY-Lung04) skal rapporteres til EMA innen Q4 2025.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs godkjenning er den eksplorative fase II-studien DESTINY-Lung02. En tidligere fase I studie av T-DXd ved HER2-mutert eller -overuttrykkende solide tumorer, identifiserte to potensielle doser, 5,4 og 6,4 mg/kg (7). De to dosene ble videre studert ved NSCLC i en fase II studie, DESTINY-Lung01 (8), men 5,4 mg/kg-dosen ble kun undersøkt i pasienter med *HER2-overuttrykk* (ikke nødvendigvis HER2-mutert). Hensikten med DESTINY-Lung02 var derfor å samle mer data på 5,4 mg/kg-dosen i *HER2-mutert* NSCLC. Det er 5,4 mg/kg som er godkjent dosering, og denne rapporten fokuserer derfor på resultater fra denne studiearmen. Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra EMAs vurderingsrapport og (9, 10).

Oversikt over DESTINY-Lung02	
Studiedesign	Ukontrollert, global, multisenter, åpen, delvis blindet, 2-armet fase II studie av 2 forskjellige doser T-DXd. Blindingen gjaldt dosen T-DXd.
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med HER2-mutert metastatisk NSCLC tidligere behandlet med platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi og ECOG-status 0 eller 1 ble inkludert. Pasienter med andre kjente drivermutasjoner i EGFR, BRAF, eller MET ekson 14, ALK/ROS/RET/NTRK fusjoner var ekskludert, i tillegg til pasienter med ustabile hjernemetastaser, og ikke-infeksiøs interstitiell lungesykdom i historikken. N= 152 (n= 102 i 5,4 mg/kg-armen)
Intervensjoner	Pasienter ble randomisert 2:1 til enten T-DXd 5,4 mg/kg (n=102) eller T-DXd 6,4 mg/kg (n=50). Behandlingen ble gitt som I.V. infusjon én gang hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert for tidligere PD(L)-1 behandling.
Komparator	Ingen
Utfallsmål	Primært utfallsmål: Total responsrate (ORR), sentralt uavhengig vurdert. Andre viktige utfallsmål: Responsvarighet (DoR), utprøvervurdert ORR, PFS (både sentralt og utprøvervurdert), sykdomskontrollrate (sentralt og utprøvervurdert), OS.

Sikkerhet	Antall og andel uønskede hendelser under og etter behandling.
-----------	---

Resultater

En oversikt over pasientkarakteristika i behandlingsarmen som mottok T-DXd i relevant dosering (5,4 mg/kg) sammenlignet med antatt norsk klinisk praksis, er vist i tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over pasientkarakteristikker i studien DESTINY-Lung02 (arm randomisert til T-DXd 5,4 mg/kg), sammenlignet med norsk klinisk praksis (kilde studiedata: (11)).

Pasientkarakteristikk	DESTINY-Lung02 (n=102)	Forventet norsk klinisk praksis	Kilder og kommentarer til forventet norsk klinisk praksis
Alder ved behandlingsstart	59,4 år	63 – 65 år	Basert på innspill fra norske medisinske fageksperter.
ECOG-status: 0 1 2	28,4 % 71,6 % 0 %	34 % 43 % 23 %	(1). Norske medisinske fageksperter forventer at også pasienter med ECOG-status 2 vil tilbys behandling i norsk klinisk praksis.
Kroppsvekt	63,5 kg	79,0 kg	Gjennomsnittsvekt for norsk befolkning 50-66 år (12). Samme kvinneandel som i studien (63,7 %) er lagt til grunn ved beregning av forventet kroppsvekt i norsk klinisk praksis. I følge de norske medisinske fagekspertene, er det ikke grunn til å anta vesentlig lavere vekt for relevant pasientpopulasjon sammenlignet med normalbefolkningen i Norge.
Andel kvinner	63,7 %	Omtrent samme	Basert på antakelser fra norske medisinske fageksperter
Geografisk region Europa Asia Annet	22,5 % 63,7 % 13,7	100 % 0 % 0 %	I følge norske medisinske fageksperter er det ikke grunn til å anta ulik effekt av behandlingen for en ikke-asiatisk populasjon.
Andel tidligere mottatt immunterapi	73,5 %	Noe høyere	I følge de norske medisinske fagekspertene, er det ikke grunn til å anta vesentlig forskjellige resultater for pasienter som har mottatt tidligere immunterapi.
Andel med mer enn 2 tidligere behandlinger	32,4 %	Noe lavere	I studien hadde en andel av pasientene mottatt tidligere docetaxel, mens norske medisinske fageksperter forventer at T-DXd vil tilbys <i>før</i> man eventuelt prøver docetaxel i norsk klinisk praksis.

Alle presenterte effektresultater er fra endelig datakutt, som var 25.08.2023. På dette tidspunktet var median oppfølgingstid for pasientene 15,8 måneder i armen som mottok T-DXd i dosen 5,4 mg/kg. Median behandlingstid var 7,7 måneder.

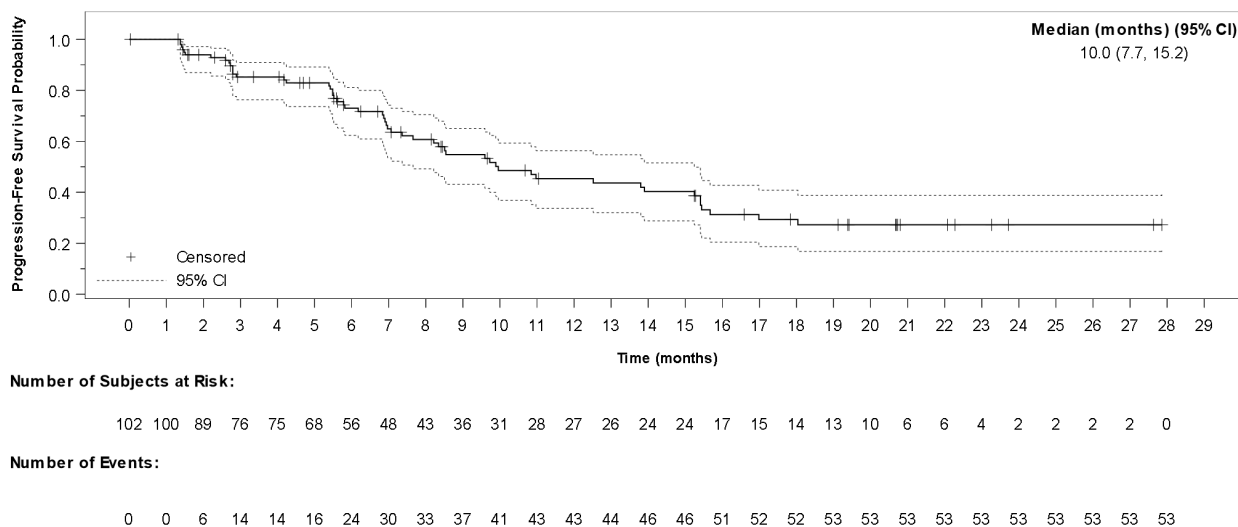
Tabell 4. Oversikt over resultater fra DESTINY-Lung02, 5,4 mg/kg dosering, ved endelig datakutt (kilde: AstraZeneca og Daiichi Sankyo).

Parameter	Trastuzumab deruxtekan 5.4 mg/kg (n = 102)
Beste respons, n (%)	
Komplett respons (CR)	3 (2,9 %)
Partiell respons (PR)	48 (47,1 %)
Stabil sykdom (SD)	44 (43,1 %)
Progressiv sykdom (PD)	4 (3,9 %)
Ikke evaluerbare	3 (2,9 %)
Bekreftet totalrespons (ORR= CR+PR), n (%)	
n (%)	51 (50,0 %)
95% KI	39,9 % - 60,1 %
Responsvarighet* (DoR), måneder	
Median DoR	12,6
95 % KI	6,4 - NE
Progresjonsfri overlevelse (PFS), måneder	
Median PFS	10,0
95 % KI	7,7 – 15,2
Andel med hendelse	53 (52 %)
Totaloverlevelse (OS), måneder	
Median OS	19,0
95 % KI	14,7 – NE
Andel døde	52 (51 %)

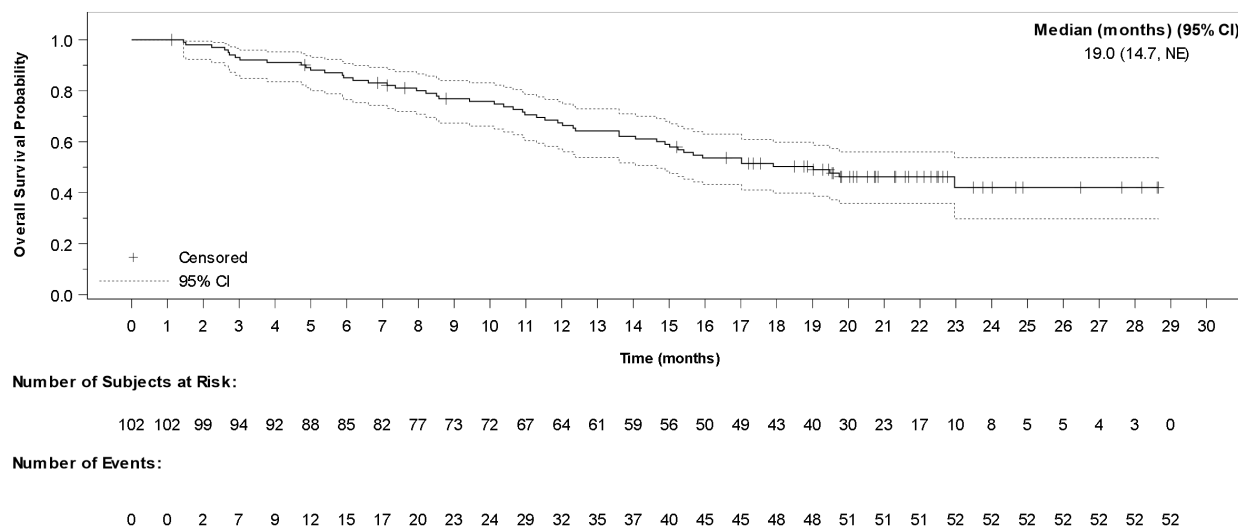
NE= ikke estimerbar

*responsvarighet oppgis for pasienter med bekreftet (BICR) respons (enten CR eller PR).

Kaplan-Meier kurver over progresjonsfri overlevelse og total overlevelse (sentralt uavhengig vurdert) i behandlingsarmen som fikk T-DXd 5,4 mg/kg er vist i figurene under.



Figur 2. Kaplan-Meier plott over progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på BICR i 5.4 mg/kg-kohorten i DESTINY-Lung02 (kilde: AstraZeneca og Daiichi Sankyo)



Figur 3. Kaplan-Meier plott over totaloverlevelse (OS) i 5.4 mg/kg-kohorten i DESTINY-Lung02 (kilde: AstraZeneca og Daiichi Sankyo)

Subgruppeanalyser av ORR (BICR) i 5,4 mg/kg armen viste ingen spesifikke trender. Det var sammenlignbare responsrater uavhengig av ulike alderskategorier, kjønn, røykestatus, rase, tilstedeværelse av hjernemetastaser, og type HER2 mutasjon (13).

Generelt var effektresultatene fra behandlingsarmen med 6,4 mg/kg sammenlignbare med resultatene fra 5,4 mg/kg-armen. Det var noen numeriske forskjeller i ORR og responsvarighet mellom studiearmene, men de var ikke statistisk signifikante. Studien var ikke designet for å oppdage eventuelle effektforskjeller.

Sikkerhet

Data fra DESTINY-Lung 02 tyder på at sikkerheten ved bruk av T-DXd ved NSCLC generelt er i tråd med sikkerhetsprofilen til T-DXd ved de andre godkjente indikasjonene, men sikkerhetsdatabasen ved HER2-mutert NSCLC er foreløpig begrenset (n = 101 for 5,4 mg/kg og n = 152 for 6,4 mg/kg). De vanligste bivirkningene ved 5,4 mg/kg var kjemoterapi-lignende (e.g. kvalme (75,0 %) oppkast (42,1 %), fatigue (57,3 %), hårtap (37,6 %), forstoppelse (35,0 %), cytopenier, nedsatt appetitt, etc. Bivirkninger knyttet til

HER2-blokkade ble også rapportert; spesielt interstitiell lungesykdom som forekom med en insidens på 12,9 % og førte til at 9,9 % av pasientene i 5,4 mg/kg-armen måtte seponere behandlingen med T-DXd.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger var vesentlig høyere ved 6,4 mg/kg dosen: grad 3 eller høyere bivirkninger forekom hos 38,6 % av pasienter behandlet med 5,4 mg/kg-dosen i DESTINY-Lung02 (n=101), sammenlignet med 58,0 % med 6,4 mg/kg (9). Dette bekrefter en bedret sikkerhetsprofil ved den lavere, godkjente doseringen. For fullstendig oversikt over sikkerhetsprofilen, henvises det til vurderingsrapporten og preparatomtalen for Enhertu (11, 13).

Kostnader

Siden dette er en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, er det ikke regnet på kostnadseffektiviteten i form av en IKER (inkrementell kostnad-effekt ratio) ved bruk av T-DXd i relevant indikasjon. For å kontekstualisere kostnadsnivået, har DMP, i tillegg til å vise legemiddelkostnader for relevant komparator (docetaxel), valgt å se til en rekke andre behandlinger som er metodevurdert av DMP (tidligere Legemiddelverket) og besluttet i Nye Metoder til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere. En oversikt over identifiserte metoder som fyller ovennevnte kriterier, er vist i Tabell 5.

Tabell 5. Oversikt over legemidler som tidligere er metodevurdert av DMP (Legemiddelverket) til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere

Handelsnavn (virkestoff)	NyeMetoder IDnr.	Metodevurdert indikasjon	Nyligste publiserte beslutning* i Nye Metoder (Beslutningsforum)
Tagrisso (osimertinib)	ID2015_020 ID2018_057	Til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	Innført.
Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib)	ID2016_083	Kombinasjons-behandling til voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon som har progrediert etter behandling med kjemoterapi.	Innført.
Alunbrig (brigatinib)	ID2017_086	Behandling av ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.	Innført.
Lorviqua (lorlatinib)	ID2018_092	Behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft der sykdommen har progrediert etter alektinib eller ceritinib som førstebehandling med ALK-tyrosinkinasehemmer eller krizotinib og minst en annen ALK-tyrosinkinasehemmer	Innført.
Retsevmo (selperkatinib)	ID2020_076	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.	Ikke innført.
Rybrevant (amivantamab)	ID2021_107	Behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsettingsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes.	Ikke innført.

*For hele beslutningsteksten, følg hyperlenken til metodens IDnr.

Pakningspriser for T-DXd og relevant komparator, docetaksel, samt legemidlene til sammenligning (se tabell 5), er oppsummert i tabellen under. Her oppgis priser og kostnader basert på maksimal AUP, uten moms. Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for et eller flere av legemidlene som inngår i

kostnadssammenstillingen. Legemiddelkostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Tabell 6. Pakninger og priser, maksimal AUP uten moms.

Preparat	Administrasjonsform	Varenr.	Mengde per enhet (mg)	Pakningsstørrelse (antall enheter)	Pakningspris (NOK)
T-DXd (Enhertu)	Intravenøs infusjon	153855	100 mg	1 hetteglass à 8 ml	17 872,80
Docetaxel Accord	Intravenøs infusjon	571704	160 mg	1 hetteglass à 8 ml	8 330,88
Osimertinib (Tagrisso)	Tabletter	456795	80 mg	30 stk	56 345,28
Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist)	Tabletter	459037	75 mg	120 stk	55 510,32
	Tabletter	178273	2 mg	30 stk	79 001,92
Brigatinib (Alunbrig)	Tabletter	170534	180 mg	28 stk	49 717,68
Lorlatinib (Lorviqua)	Tabletter	169944	100 mg	30 stk	56 129,04
Selperkatinib (Retsevmo)	Kapsler	464989	80 mg	112 stk	122 265,84
Amivantamab (Rybrevant)	Intravenøs infusjon	460779	350 mg	1 hetteglass à 7 ml	14 064,00

Forenklede beregninger av legemiddelkostnader forbundet med behandling med de ulike legemidlene tar utgangspunkt i anbefalt dosering i preparatomtalen. Eventuell doseopptrapping (aktuelt for brigatinib og amivantamab) er utelatt, og det er ikke tatt hensyn til rapportert doseintensitet og behandlingsvarighet i studiene ved beregning. Flere av legemidlene (inkludert T-DXd) doseres etter vekt. Ved beregning av legemiddelkostnader forbundet med behandling av de ulike legemidlene, er det for enkelhets skyld tatt utgangspunkt i forventet kroppsvekt ved behandling med T-DXd i norsk klinisk praksis, det vil si 79 kg.

Docetaxel doseres etter kroppsoverflate, og kostnader er beregnet med utgangspunkt i 1,71 m². Dette baseres på normalverdier oppgitt i (14), og med antakelse om 63,7 % kvinneandel. Tabell 7 oppsummerer legemiddelkostnader for de ulike legemidlene. For fullstendig oversikt over dosering, henvises det til de respektive preparatomtalene (15-22). Administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst på sykehus (T-DXd, docetaxel, amivantamab) er ikke medregnet.

Tabell 7. Oppsummering av forenklete legemiddelkostnader ved behandling med Enhertu, aktuell komparator (docetaksel), samt andre metodevurderte legemidler ved målrettet behandling av mutert NSCLC i andre linje eller senere, maksimal AUP uten moms.

Preparat	Dosering*	Antall enheter per dosering	Antall enheter per dag	Pris per dag (NOK)	Pris per måned (NOK)
T-DXd (Enhertu)	5,4 mg/kg hver 3.uke.	5**	0,238	4 255,42	129 435,95
Docetaksel Accord	75 mg/m ² hver 3. uke.	1**	0,0476	396,71	12 066,55
Osimertinib (Tagrisso)	80 mg én gang daglig	1	1	1 878,18	57 127,85
Dabrafenib (Tafinlar)	150 mg to ganger daglig	2	4	4 483,74	136 380,47
Trametinib (Mekinist)	2 mg én gang daglig	1	1		
Brigatinib (Alunbrig)	180 mg én gang daglig.	1	1	1 775,63	54 008,79
Lorlatinib (Lorviqua)	100 mg én gang daglig.	1	1	1 870,97	56 908,61
Selperkaninib (Retsevmo)	160 mg to ganger daglig.	2	4	4 366,64	132 818,55
Amivantamab (Rybrevant)	1050 mg hver 2. uke.	3	0,214	3 009,70	91 544,92

* For legemidler med opptrapping av dosen (Alunbrig og Rybrevant), er det for enkelhets skyld regnet kostnader for vedlikeholdsdosering (opptrappingsfasen er utelatt).

**rundet opp til nærmeste hele enhet.

Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekten av T-DXd for voksne pasienter med HER2-mutert avansert NSCLC etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi, er dokumentert gjennom den kliniske studien DESTINY-Lung02. Studien var uten komparator; de to behandlingsarmene i studien randomiserte pasienter til to ulike doser av T-DXd, 5,4 mg/kg (godkjent dosering) og 6,4 mg/kg.

De medisinske fagekspertene DMP har snakket med, mener at pasientpopulasjonen i studien i all hovedsak er representativ for forventet populasjon i norsk klinisk praksis. De forventer imidlertid at pasienter i norsk klinisk praksis vil være noe eldre, noe tyngre, med noe lavere funksjonsnivå, samt at det vil være en lavere andel asiater sammenlignet med studien, men uten at noen av disse faktorene gir grunn til å forvente vesentlig forskjellig utfall av behandlingen.

Studien viser lovende aktivitet av T-DXd for pasienter med HER2-mutert NSCLC. Ved endelig datakutt (august 2023) var hovedresultater for pasienter behandlet med 5,4 mg/kg, som vurdert av uavhengig komité:

- ORR 50,0% (95% KI: 39,9 – 60,1). De fleste responsene var partielle.
- Median varighet av respons 12,6 måneder (95% KI: 6,4-NE).
- Median PFS 10,0 måneder (95% KI: 7,7 – 15,2)
- Median OS 19,0 måneder (95% KI: 14,7 – NE)

Sikkerhetsprofilen virker å være lik som ved andre godkjente indikasjoner, inkludert forekomsten av interstitiell lungesykdom. Imidlertid vurderes ILD å være et større terapeutisk problem ved lungekreft. Det noteres at sikkerhetsdatabasen ved NSCLC foreløpig er begrenset.

T-DXd (Enhertu) er den første HER2-rettede behandlingen som har fått regulatorisk godkjenning (markedsføringstillatelse) til behandling av NSCLC. Kontekstualisering av effekt- og sikkerhetsresultater vanskelig gjøres av at DESTINY-Lung02 er gjennomført uten kontrollgruppe. En retrospektiv kohortstudie av 101 pasienter med metastatisk HER2-mutert NSCLC rapporterte ORR på 44 % med konvensjonell kjemoterapi (n=93) og 51% med HER2-rettet behandling (trastuzumab, neratinib, afatinib, lapatinib, T-DM1; n=65)(23). T-DM1 har i en tidligere liten studie (n=22) vist aktivitet ved HER2-mutert sykdom i andre linje eller senere, ORR 38,1% (24). Trastuzumab + pertuzumab + docetaxel viste ORR på 29 % i en studie på 45 pasienter med tidligere behandlet HER2-mutert NSCLC (25).

Tilbakemeldingen fra medisinske fageksperter er at de oppnådde resultatene fra DESTINY-Lung02 vurderes som lovende, og fremstår som en betydelig mereffekt over dagens behandling. På bakgrunn av dette, er metoden ønskelig å ta i bruk i norsk klinisk praksis.

Ressursbruk

Siden dette er en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, er det ikke regnet på kostnadseffektiviteten i form av en IKER (inkrementell kostnad-effekt ratio) ved bruk av T-DXd i relevant indikasjon. For å kontekstualisere kostnadsnivået, har DMP, i tillegg til å vise legemiddelkostnader for relevant komparator (docetaxel), valgt å se til en rekke andre behandlinger som er metodevurdert av DMP (tidligere Legemiddelverket) og besluttet i Nye Metoder til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere. DMP vurderer at beregninger av legemiddelkostnader kan ta utgangspunkt i dosering som angitt i preparatomtalene. Behandlingene gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I studien DESTINY-Lung02 var median behandlingsvarighet med T-DXd 7,7 måneder.

T-DXd er kun tilgjengelig i én pakningsstørrelse; ett hetteglass på 100 mg. Siden T-DXd doseres ut fra kroppsvekt vil det naturlig forekomme svinn som følge av at en pasient trolig ikke kan benytte hele innholdet i alle hetteglassene som må åpnes for å kunne gi en behandlingssyklus. DMP mener at svinn vil forekomme i norsk klinisk praksis, og antar ikke deling av hetteglass. Kroppsvekten som legges til grunn ved beregning av legemiddelkostnader har betydning for hvor mange hetteglass det skal beregnes per dosering. DMP har lagt til grunn kroppsvekt basert på en norsk normalbefolkning, 79 kg (se Tabell 3). Gjennomsnittsvekten i DESTINY-Lung02 var lavere, men lar seg ikke nødvendigvis overføre til en norsk pasientgruppe, delvis fordi det var en høy andel asiater i studien med antatt lavere snittvekt enn en norsk populasjon. Dersom 74 kg kroppsvekt (eller lavere) legges til grunn, vil antall hetteglass per dosering reduseres fra 5 til 4, og beregnede legemiddelkostnader for T-DXd vil reduseres med 20%.

DMP har sammenstilt forenklede legemiddelkostnader for behandling med T-DXd med legemiddelkostnader forbundet med behandling med dagens behandlingalternativ, som vurderes å være docetaxel (komparator). Kjemoterapi er en billig behandling med neglisjerbare kostnader i denne sammenhengen. For å kontekstualisere kostnadsnivået av T-DXd ved NSCLC, har DMP derfor valgt å vise

legemiddelkostnader for en rekke andre målrettede behandlinger av mutert NSCLC i andre linje eller senere som har vært metodevurdert av DMP. Det presiseres at legemidlene som er trukket frem ikke er komparatorer. Legemidlene har ulikt dokumentasjonsgrunnlag, kan ha ulik effekt, og de relevante pasientpopulasjonene kan ha ulik prognose, i tillegg til at den dokumenterte behandlingsvarigheten for de ulike legemidlene er ulik. Fremstillingen har ikke tatt hensyn til disse ulikhetene, men er kun ment å gi et generelt bilde av kostnadsnivået for de ulike behandlingene. Legemiddelkostnader basert på maksimal AUP uten moms varierer fra om lag 55 000 NOK til om lag 135 000 NOK per måned for de ulike behandlingene, med T-DXd i øvre prissjikt. Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Kostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Avansert NSCLC vurderes å være en alvorlig sykdom. I en studie var 5-års overlevelse for nydiagnostiserte pasienter med metastatisk NSCLC behandlet med dagens 1. linjebehandling (kjemoimmunterapi) omtrent 20% (26). I følge norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, er prognosen for pasienter i 2.linje og senere mer usikker, men vurderes å være ganske dårlig, med overlevelse på under ett år.

DMP (tidligere Legemiddelverket) har i tidligere metodevurderinger vurdert alvorlighetsgraden for 2. linjebehandling ved NSCLC: I en metodevurdering av PD-1 positiv sykdom (27), og en metodevurdering ved BRAF V600 mutert sykdom (28), gjengis absolutt prognosetap på henholdsvis 15 og 15,5 QALYs for aktuell pasientpopulasjon behandlet med kjemoterapi (henholdsvis docetaxel og pemetreksed). Det er usikkert om pasientpopulasjonene er helt sammenlignbare med aktuell populasjon når det gjelder forventet prognose med dagens standardbehandling, da det foreligger lite informasjon om prognose av HER2-mutert NSCLC. I begge de nevnte metodevurderingene ble det tatt utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 63-64 år, og dette er, ifølge de medisinske fagekspertene, tilsvarende som kan forventes i populasjonen som er aktuelle for foreliggende metode. På bakgrunn av dette mener DMP at absolutt prognosetap på rundt 15 QALYs ikke virker urimelig.

Usikkerhet

Det er en svakhet at DESTINY-Lung02 er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av T-DXd opp mot dagens behandling. Forventet klinisk nytte i form av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) forblir usikker uten en kontrollgruppe, siden selektering av pasienter med positive prognostiske faktorer i studien kan forekomme. Det foreligger lite informasjon om prognose av HER2 mutert NSCLC sammenlignet med en uselektert populasjon, og uten kontrollgruppe fremstår studieresultatene uten relevant kontekst. Generelt har studier uten kontrollgruppe lav validitet på linje med pasientserier, med unntak av at i en enarmet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og får mer systematisk oppfølging.

Den pågående randomiserte Fase III studien DESTINY-Lung04 sammenligner T-DXd med relevant komparator, kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi og pembrolizumab, som førstelinjebehandling hos aktuell pasientpopulasjon. Resultater fra denne studien ventes i Q4 2025 og relative effektdata herfra vil kunne danne et bedre grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av T-DXd ved avansert HER2-mutert NSCLC.

For beregning av legemiddelkostnader ved behandling med Enhertu, er det tatt utgangspunkt i pasientgruppens antatte gjennomsnittsvikt i norsk klinisk praksis, og det er ikke regnet med deling av hetteglass. Begge disse faktorene er usikre og har betydning for det relative prisnivået til Enhertu, siden de fleste andre legemidlene som er med i sammenstillingen, ikke doseres etter kroppsvekt.

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	18-10-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-05-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	20-02-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	15-04-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	02-05-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-06-2024
Rapport ferdigstilt	22-08-2024
Total tid hos DMP ¹	184 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	8
Saksbehandlingstid hos DMP²	176 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	55 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	72 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 29. april 2025

ID2023_050: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av avansert NSCLC med aktiverende HER2 (ERBB2)-mutasjon etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 22.08.2024 samt godkjent SPC for trastuzumabderukstekan (Enhertu). Metodevurderingen er uten helseøkonomisk analyse. DMP har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av trastuzumabderukstekan (T-DXd) ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget.

Godkjent indikasjon:

Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert NSCLC der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.

Markedsføringstillatelsen (MT) er betinget. Resultater fra en fase 3, randomisert, kontrollert studie av T-DXd i førstelinjebehandling av avansert HER2-mutert NSCLC (DESTINY-Lung04) skal rapporteres innen Q4 2025.

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) er tidligere besluttet innført til følgende indikasjoner:

- ID2022_123: Som monoterapi til behandling av voksne med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.
- ID2022_041: Behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) er tidligere besluttet ikke innført ved følgende indikasjoner:



- ID2022_007: Behandling av voksne med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikel eller gastrosofageal overgang (GEJ) som tidligere har fått ett trastuzumabbasert regime.

Følgende indikasjon er under metodevurdering:

- ID2024_061: Monoterapi til behandling av voksne med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har mottatt minst én endokrin terapi i metastatisk setting.

Ifølge metodevurderingen er det rundt 3300 nye tilfeller av lungekreft i Norge i året, ca. 80-85% av disse er ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC inndeles videre i en rekke undergrupper hvorav adenokarsinom er den vanligste typen. Basert på kreftfremmende genforandringer (drivermutasjoner) kan NSCLC videre klassifiseres og det finnes i dag tilgjengelig målrettet behandling mot flere av disse drivermutasjoner.

I metodevurderingen fremgår det at mutasjoner i HER2 genet er relativt sjeldent ved lungekreft (ca. 2-4% av alle lungesvulster), videre er pasienter med HER2-mutert NSCLC oftere kvinner, har aldri røkt, og er yngre (median alder rundt 60 år) sammenlignet med andre lungekreftpasienter.

T-DXd er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Funksjonen til antistoffdelen er å binde til HER2 uttrykt på overflaten av visse tumorceller. Etter binding og internalisering spaltes komplekset, og derukstekan frisettes, noe som forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød.

For avansert NSCLC er kurativ behandling vanligvis ikke mulig. Målsetningen med behandlingen er livsforlengende og symptomlindrende. Pr. i dag er det ingen tilgjengelig målrettetbehandling for pasienter med HER2-mutert NSCLC, disse behandles med kjemoimmunterapi på samme måte som pasienter uten påviste drivermutasjoner. Ved progresjon etter behandling med kjemoimmunterapi, vil aktuell annenlinje behandling kunne være docetaxel.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs innvilgelse av en betinget MT er fase-II studien DESTINY-Lung02. Studien var uten komparator. Tilbakemeldingen fra medisinske fageksperter til DMP er at de oppnådde resultatene fra DESTINY-Lung02 vurderes som lovende, og fremstår som en betydelig mereffekt over dagens behandling.

Pristilbud

Metodevurderingen ble ferdigstilt 22.08.2024. Leverandørene AstraZeneca og Daiichi Sankyo har etter 6 mnd. ikke inngitt et pristilbud på Enhertu til denne saken. Sykehusinnkjøp har gitt leverandørene frist til 16.04.2025 til å sende et formelt pristilbud. Sykehusinnkjøp har pr. 28.04.2025 ikke mottatt et pristilbud og saken legges derfor frem for beslutning basert på tidligere beslutningspris for Enhertu.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
153855	Enhertu pulv t inf kons 100mg	22 341,00 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDAKTERT] med tilbudt RHF-AUP og 1 941 539 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 5,4 mg/kg hver 3. uke til progresjon eller uakseptabel toksitet i henhold til SPC. Månedskostnaden for trastuzumabderukstekan (Enhertu) er [REDAKTERT] RHF-AUP. Beregningene er gjort for en standard pasient på 75 kg og inkluderer svinn.



Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. For å kontekstualisere kostnadsnivået, har DMP, i tillegg til å vise legemiddelkostnader for relevant komparator (docetaxel), valgt å se til en rekke andre behandlinger som er metodevurdert av DMP og besluttet i Nye metoder til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere. DMP skriver at forventet kroppsvekt er 79kg i norsk klinisk praksis.

Sykehusinnkjøp har oppdatert DMPs beregninger med avtalepriser og nåværende status for innføring gjennom Nye metoder. Tilsvaret Tabell 7 i metode-vurderingsrapporten, imidlertid er måneds-kostnaden inkludert mva i tabellen under.

Preparat	Dosering	Pris pr. måned Maks-AUP med mva (NOK)	Pris pr. måned RHF-AUP med mva (NOK)
T-DXd (Enhertu)	5,4 mg/kg hver 3.uke.	161 794,94	
Docetaxel	75 mg/m2 hver 3. uke.	15 083,19	
Osimertinib (Tagrisso)	80 mg 1 gang daglig	71 409,81	
Dabrafenib (Tafinlar)	150 mg 2 ganger daglig	170 475,58	
Trametinib (Mekinist)	2 mg 1 gang daglig		
Brigatinib (Alunbrig)	180 mg 1 gang daglig	67 510,99	
Lorlatinib (Lorviqua)	100 mg 1 gang daglig	71 135,76	
Selperkaninib (Retsevmo)	160 mg 2 ganger daglig	166 023,18	
Amivantamab* (Rybrevant)	1050 mg hver 2. uke.	114 431,15	

*ikke innført

For legemidler med opptrapping av dosen (Alunbrig og Rybrevant), er det for enkelhets skyld regnet kostnader for vedlikeholdsdosering (opptrappingsfasen er utelatt).

DMP presiserer i metodevurderingen at legemidlene som er trukket frem ikke er komparatorer, men kun er ment til å gi et generelt bilde av kostnadsnivået for de ulike behandlingene.

DMP har anslått at pasientgruppen til aktuelle metode har et absolutt prognosetap på rundt 15 QALYs.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens. DMP har i metodevurderingen estimert at mellom 15 og 40 pasienter kan være aktuelle for denne behandlingen pr år i Norge. Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader for 1 år dersom 15 - 40 pasienter er aktuelle for behandlingen.

Antall pasienter	Legemiddelkostnader 1. år (RHF-AUP)	Legemiddelkostnader 1. år (RHF-AUP)
15	Ca. 29 millioner NOK	
40	Ca. 78 millioner NOK	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom trastuzumabderukstekan (Enhertu) blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.05.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.



Informasjon om refusjon av trastuzumabderuxtekan (Enhertu) i andre land

Sverige: ingen informasjon

Danmark: ingen informasjon

Skottland (SMC): 12.08.2024 trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) is not recommended for use within NHSScotland. The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result, we cannot recommend its use within NHSScotland.¹

England (NICE/NHS): 29.05.2024 *NICE is unable to make a recommendation on trastuzumab deruxtecan (Enhertu) for treating HER2-mutated advanced non-small-cell lung cancer in adults after platinum-based chemotherapy. This is because Daiichi Sankyo did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.*²

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har ca. 8 måneder etter at metodevurderingen var ferdigstilt ikke mottatt et formelt pristilbud på Enhertu i denne saken, som derfor fremlegges til beslutning basert på tidligere BF-GIP for Enhertu.

Det er ikke gjort noen beregninger av kostnadseffektivitet i aktuelle sak.

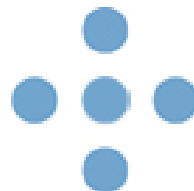
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennum Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	23.08.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.08.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	16.04.2025	Dato for fristen fra Sykehusinnkjøp til å sende pristilbud.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.04.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	249 dager hvorav 236 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 13 dager.	

¹ <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-nonsub-smc2706/>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta976>



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 109 – 2025 ID2023_077: Tofersen (Qalsody) til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_077: Tofersen (Qalsody) til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Tofersen (Qalsody) innføres ikke til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.
2. Det er ikke dokumentert at tofersen (Qalsody) medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet som er altfor høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_077: Tofersen (Qalsody) til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2023_077: Tofersen (Qalsody) til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tofersen (Qalsody) ikke innføres til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.

Det er ikke dokumentert at tofersen (Qalsody) medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet som er altfor høy.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel som ikke tidligere er vurdert i systemet for Nye metoder. Legemiddelet skal brukes som tilleggsbehandling til dagens standardbehandling.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Qalsody (tofersen). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tofersen har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk analyse er utredet i det Nordiske samarbeidet om helseøkonomiske vurderinger, Joint Nordic HTA-Bodies (JNHB), se egen rapport (ID2023_077). Vurderingen har tatt utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Biogen.

Denne rapporten oppsummerer JNHB-vurderingen, og inneholder i tillegg følgende momenter som er relevante for norske forhold:

- Beregning av alvorlighetsgrad
- Pasientgrunnlag i Norge
- Budsjettkonsekvenser
- Vurdering av prioriteringskriteriene: nytte, ressursbruk og alvorlighet

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_077: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for tofersen (Qalsody) til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) hos voksne med en mutasjon i SOD1-genet. Firma oppfordres til å sende inn dokumentasjon via det nordiske samarbeidet, FINOSE (nå JNHB).
Legemiddelfirma	Biogen
Preparat	Qalsody
Virkestoff	Tofersen
ATC-kode	N07XX22
Aktuell indikasjon	Tofersen er indisert til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.
Virkningsmekanisme	Tofersen er et antisens-oligonukleotid for behandling av ALS hos voksne med mutasjoner i SOD1-genet. Tofersen forhindrer produksjonen av skadelig SOD1-protein ved å binde seg til SOD1 mRNA.

Dosering	100 mg tofersen, en gang daglig på dag 1, 15, 29 og deretter hver 28. dag. Tofersen er til intratekal bruk ved spinalpunksjon.
Helseøkonomisk analyse vurdert av JNHB	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

SOD1 ALS

Amyotrofisk lateral sklerose	
Om sykdommen	Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sjelden, progressiv neurodegenerativ sykdom i motornevrnsystemet, som kjennetegnes av tap av øvre og nedre motoriske nevroner og deres aksoner. Det progressive tapet av motoriske nevroner resulterer i motoriske symptomer, som kan inkludere svelgevansker og taleforstyrrelser, respirasjonssvikt samt kramper, spastisitet, svakhet og atrofi av muskler. Et av stedene med ALS-assosierte mutasjoner er lokalisert i superoksid-dismutase 1-genet (SOD1). ALS-assosierte mutasjoner i SOD1-genet fører til akkumulering av en giftig form av SOD1-protein i de berørte motornevronene, som forårsaker aksonal skade og neurodegenerasjon, og dermed utvikling av ALS.
Pasientgrunnlag i Norge	Om lag 5 pasienter estimeres å være aktuelle for behandling med tofersen det første året, og ytterligere 2 pasienter forventes årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Per i dag finnes det ingen kurative behandlinger for ALS, og kun noen få legemidler er i bruk. Av disse er riluzol godkjent i EU, og anbefales av European Academy of Neurology (EAN) i de nyeste retningslinjene for behandling av ALS. I alle nordiske land er derfor også riluzol (50 mg to ganger daglig) standard behandlingsmetode (SoC).

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen JNHB/DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS), assosiert med en mutasjon i superoxid dismutase 1 (SOD1) genet.
Intervensjon	Tofersen + riluzol (standardbehandling, SoC)
Komparator	Riluzol (standardbehandling, SoC)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	VALOR Part C og VALOR+OLE
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

JNHB har vurdert innsendt analyse fra Biogen og forutsetninger for denne. JNHB har gjort følgende endringer fra Biogen sin innsendte analyse:

- HR på 1,3 for død i SOD1 ALS populasjonen sammenlignet med hele ALS populasjonen er fjernet. HR mellom 1 og 0,1 er utforsket i JNHBs analyser. Dette er fordi JNHB ikke forventer dårligere overlevelse ved SOD1 ALS. Jo lavere HR, jo lenger overlevelse i komparatorarmen.
- Tofersen sin effekt på progresjon er endret fra HR på 0,61 til en varierende HR mellom 0,61 og 0,69 som representerer henholdsvis crossover justert analyse og ITT analyse. Effekt på overlevelse er endret fra 0,1 til en varierende HR mellom 0,12 og 0,66 basert på nyeste VALOR+OLE datakutt. Dette er fordi behandlingseffekten av tofersen er svært usikker.
- Kilde for nyttevekter er endret fra Moore et al til VALOR + OLE. For å fjerne usannsynlige økninger i nyttevekt fra MiToS stadium 2 til 3 så har en vektet gjennomsnittlig nyttevekt blitt brukt for disse stadiene.
- Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet er ekskludert.
- Transportkostnader og kostnader forbundet med pasientenes tidsbruk for å få intratekal behandling med tofersen er inkludert i analysen.

Hovedanalysen til JNHB er utført med norske kostnader og diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer. DMPs hovedanalyse legger derfor til grunn de samme forutsetningene som JNHB, da den helseøkonomiske delen i JNHB rapporten er tilpasset Norge. Som følge av dette er kapittel 1 «helseøkonomisk analyse» utelatt fra det norske vedlegget, men kan leses i JNHB sin felles rapport. Relevante scenarioanalyser også presentert i JNHB rapporten.

Spredning av resultater som DMP mener kan være representative for norsk klinisk praksis er presentert i Tabell 1.

Tabell 1. Resultater fra DMPs hovedanalyser mot standardbehandling (SoC)

HR progresjon HR dødelighet	0,61 0,12	0,63 0,26	0,65 0,39	0,67 0,525	0,69 0,66
HR SOD1 ALS	IKER				
1	kr 15 130 992	kr 17 648 847	kr 20 687 344	kr 24 697 987	kr 30 029 943
0,8	kr 14 143 336	kr 16 530 892	kr 19 407 579	kr 23 250 967	kr 28 445 623
0,6	kr 13 100 922	kr 15 332 482	kr 18 014 973	kr 21 647 522	kr 26 654 193
0,4	kr 12 104 518	kr 14 156 853	kr 16 629 301	kr 20 035 952	kr 24 851 895
0,2	kr 11 732 737	kr 13 658 535	kr 16 027 939	kr 19 398 515	kr 24 373 174
0,1	kr 13 523 358	kr 15 715 979	kr 18 487 635	kr 22 575 595	kr 28 915 122

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Markedsføringstillatelsen av tofersen er basert på en randomisert, placebokontrollert fase 3 studie (VALOR del C) og en åpen utvidelsesstudie (OLE) hvor alle pasienter fikk tofersen. I VALOR del C fikk flertallet av pasientene i begge armer riluzol, og de kliniske ekspertene mener at tofersen vil bli gitt sammen med riluzol i klinisk praksis. VALOR del C viste ikke statistisk signifikante resultater i den primære mITT-populasjonen som inkluderte raskt progredierende SOD1 ALS-pasienter. En trend i favør av tofersen ble imidlertid observert på tvers av de primære (ALSFRS-R-score) og sekundære (f.eks. SVC (*slow vital capacity*), plasma NFL (*neurofilament light chains*), muskelstyrke og livskvalitet) endepunktene.

Tofersen administreres en gang hver 28. dag som en intratekal injeksjon med en lumbal punkteringsnål. De gjentatte lumbale punkteringene, så vel som risiko for alvorlige uønskede hendelser (myelitt, økt intrakranielt trykk/papillødem, radikulitt og aseptisk meningitt) er en betydelig bekymring, særlig for SOD1-ALS pasienter med langsom progresjon eller i sene stadium.

Ifølge norske medisinske fageksperter er behandlingseffektene klinisk viktige og fordelene ved behandling overstiger risikoen. DMP er enig i at resultatene er lovende, men 28 ukers varighet av VALOR del C var for kort til å vise noen overbevisende klinisk behandlingseffekt. OLE-resultatene gir støtte for en mulig stabiliserende effekt av tofersen, og tyder på at overlevelsen hos de tofersen-behandlede pasientene er forlenget sammenlignet med forventet levetid ved naturlig sykdomsforløp. Videre gir OLE-resultatene støtte for at tidlig behandlingsstart med tofersen er en fordel. Disse resultatene må imidlertid tolkes med forsiktighet siden OLE-studien mangler kontrollgruppe. Det kan også stilles spørsmål ved om studieresultatene er representative for de norske pasientene. I Norge ser det ut til at den sakte progredierende His47Arg SOD1-varianten dominerer(1), mens i VALOR hadde kun 5/108 pasienter denne mutasjonstypen. Siden His47Arg SOD1-varianten er assosiert med lang median overlevelse på omtrent 20 år(2) og liten månedlig reduksjon i ALSFRS-R-skåre(3), er det uklart om tofersen vil ha en klinisk fordel for disse pasientene. Andelen raskt progredierende SOD1 ALS-pasienter i Norge er ikke kjent.

I DMPs hovedanalyser estimeres det at pasienter som behandles med tofersen+SoC i gjennomsnitt får 0,20 – 1,6 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som får dagens behandling med SoC.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med tofersen+SoC er om lag 246 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I tillegg kommer kostnader for intratekale injeksjoner som settes hver 28. dag og som krever både transport og tidsbruk. Dette utgjør i overkant av 14 000 NOK for en måned. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med tofersen + SoC er ca. 6-20 millioner NOK mer per pasient (diskontert) sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med SoC.

DMP har estimert at merkostnad for tofersen+SoC sammenliknet med SoC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

Mellom 12 og 30 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Mellom 5 og 15 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at SOD1 ALS for denne populasjonen behandlet med SoC har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 20 og 28 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk tofersen ved behandling av SOD1 ALS vil være om lag 29 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. DMP anslår **at 5 pasienter i år 1** vil være aktuelle for behandling med tofersen. På grunn av overvekt av sakteprogrederende varianter av ALS i Norge, og dermed forventet lang behandlingstid, har DMP estimert at antall pasienter kan øke til **13 i år 5**. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det primære endepunktet fra VALOR del C, forskjellen i endring i ALSFRS-R, brukes ikke direkte i den økonomiske modellen. I stedet er modelleringen av sykdommen basert på overgangene mellom fem MiToS-stadier (beregnet fra ALSFRS-R-skåren fra VALOR+OLE) og død. Overgangssannsynlighetene for SoC som komparator ble utledet fra en studie av sykdommens naturlige forløp, og behandlingseffekten av tofersen+SoC var basert på en behandlingsbyttejustert *time-to-event* analyse.

Modellering av behandlingseffekt av tofersen+SoC har mange begrensninger og er veldig usikker. Den randomiserte VALOR del C-studien var kort (28 uker), og det var få overganger til senere MiToS-stadier eller død. Forlengelsesstudien OLE legger til viktig oppfølgingstid, men mangler kontrollgruppe siden placebopasientene byttet til tofersen. Metoden Biogen har brukt for å justere for behandlingsbytte (RPSFTM) har viktige begrensninger, og bidrar til usikkerhet om størrelsen på behandlingseffekten av tofersen.

For å modellere effekten av tofersen+SoC i den økonomiske modellen, brukte firmaet en hasard ratio (HR) på 0,61 for progresjon og 0,10 for død. Dette innebærer at effekten av tofersen på å bremse progresjon er den samme på tvers av alle MiToS-stadier, noe som ikke ble demonstrert empirisk i VALOR. Biogen har heller ikke vist om antagelsen om proporsjonal hasard holder, så gyldigheten av en HR er uklar.

Effekten av tofersen+SoC på overlevelse er ikke entydig da overlevelsesdataene i VALOR del C og VALOR+OLE var umodne. HR på 0,27 (ITT-analyse, datakutt 2022) virker for optimistisk gitt 4 % forskjell i døds hendelser mellom armene i VALOR+OLE.

På grunn av den høye usikkerheten rundt estimert behandlingseffekt valgte JNHB å presentere flere hovedanalyser med ulike verdier av behandlingseffekten i stedet for én hovedanalyse. Blant analysene regnes Biogens grunnanalyse (HR på 0,61 for progresjon og HR på 0,10 for overlevelse, justert for behandlingsbytte) som det mest optimistiske scenarioet. Det siste datakuttet for overlevelsesanalyser brukes i JNHBs scenarier.

Overlevelsestimatene for tofersen+SoC kunne ikke valideres mot VALOR+OLE-studiedataene på grunn av modelleringsmetoden (dvs. absolutteffekten av tofersen+SoC ble beregnet ved å applisere HR mot en ekstern studie av naturlige forløpsdata i stedet for placebo i VALOR). Ekstern validering av kontrollarmen er utfordrende på grunn av til dels ukjent fordeling av SOD1-varianter og tilhørende overlevelse i Norge. Overlevelsen i selve kontrollgruppen har stor innvirkning på IKER. For å reflektere usikkerheten rundt

kontrollgruppens overlevelse, valgte JNHB å presentere flere hovedanalyser med median overlevelse i kontrollgruppen mellom 1,31 og 11,15 år.

Andre store kilder til usikkerhet i den økonomiske modellen inkluderer valg av klassifiseringssystem, valg av kilde for nyttevekter og aksept av antakelsen om at ALS-funksjonalitet kan gjenvinnes med behandling. Da det ble testet i scenarioanalyser, økte endring av klassifiseringssystem (fra MiToS til King's) IKER med 4 millioner NOK, fjerning av mulighet for funksjonsforbedring økte IKER med 5,5 millioner NOK, og alternativ plausibel kilde for nyttevekter reduserte IKER med 3 millioner NOK.

Til slutt er nyttevekter for pårørende ekskludert fra JNHBs hovedanalyser, noe som fører til en stor økning i IKER sammenlignet med firmaets grunnanalyse. Kvaliteten på livskvalitetsdata for omsorgspersoner er dårlig, og modelleringen av QALY-gevinst for omsorgspersoner virker ikke plausibel. Derfor ble ikke inkludering av nyttevekter for omsorgspersoner testet i scenarioanalyser.

Tofersen har fått markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag. Biogen er forpliktet til å gi ytterligere data om langtidssikkerhet og effekt av legemidlet hos pasienter med SOD1 ALS. Data som mulig kan redusere usikkerhet i gjeldende metodevurdering inkluderer variantspesifikk overlevelse og behandlingseffekt av tofersen (forventet juni 2027), og endelige resultater fra VALOR+OLE (forventet september 2025).

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	30-05-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23-10-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	11-08-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	20-09-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	21-08-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-09-2024
Rapport ferdigstilt	29-01-2025
Total tid hos DMP ¹	171
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	65
Saksbehandlingstid hos DMP²	106
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	40 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	10 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 13. mai 2025

ID2023_077: Tofersen (Qalsody) Behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) hos voksne med en mutasjon i SOD1-genet

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport utført gjennom det nordiske samarbeidet, Joint Nordic HTA-Bodies (JNHB) datert 17.01.2025 samt den norske delrapporten fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) basert på norske priser og forhold datert 29.01.2025. Det vises dessuten til godkjent SPC for Qalsody. Metodevurderingen inneholder en kostnad per QALY-analyse der behandling med tofersen i tillegg til dagens standardbehandling med riluzol (SOC) sammenlignes med SOC alene.

Godkjent indikasjon:

Qalsody er indisert til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.

Pristilbud

Biogen har 07.05.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
35770	Qalsody, injeksjonsvæske, oppløsning 100 mg, 1 hetteglass	304 868,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] for påfølgende år med tilbudt RHF-AUP. Med maks AUP blir årskostnadene 4 279 051 486 NOK første år og 3 974 183 NOK i påfølgende år. Årskostnaden er beregnet i henhold til SPC med 3 doseringer 100 mg tofersen hver 14. dag i innledende fase og deretter 100 mg tofersen hver 28 dag i vedlikeholdsfase. Månedskostnaden for Qalsody i vedlikeholdsfasen er [redacted] RHF-AUP.



Når det gjelder behandlingsvarighet står det i SPC: «Det skal regelmessig vurderes om det fortsatt er behov for behandling. Dette bør vurderes på et individuelt grunnlag, avhengig av pasientens kliniske tilstand og respons på behandlingen.»

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for tofersen + SOC sammenlignet med SOC alene som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Mellom ca. 12 og ca. 30 millioner NOK/QALY
Avtalepris mottatt 07.05.2025 uten mva.	

DMP har beregnet et absolutt prognosetap (APT) for aktuell pasientpopulasjon på mellom 20 og 28 QALY.

DMP har også vurdert tofersen med hensyn på ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand, og konkludert med at to av de tre veiledende kriteriene sannsynligvis ikke er oppfylt.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 28,6 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.05.2025 inkl. mva.	

Budsjettberegningene er basert på at 5 pasienter er aktuelle for behandling med tofersen ved en eventuell innføring samt en insidens på 2 nye pasienter i året i påfølgende år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Qalsody blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.08.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av tofersen (Qalsody) i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert. TLV har gjort en helseøkonomisk analyse basert på metodevurderingen utført gjennom JNHB.

Lenke: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2025-02-04-gemensam-halsoekonomisk-bedomning-av-qalsody-vid-sod1-als-inom-det-nordiska-samarbetet-jnhb.html?query=Qalsody>

Danmark: besluttet ikke innført, mars 2025.

«Medisinrådet anbefaler ikke tofersen som tillæg til standardbehandling for voksne patienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) med en mutation i superoxiddismutase 1 (SOD1)-genet.

ALS er en sjælden, progressiv neurodegenerativ sygdom, der påvirker motorneuroner i hjernen og rygmargen. Den nuværende standardbehandling består af riluzol og symptomlindring.



Medisinrådet vurderer, at det er meget usikkert, om der er effekt af at tillægge tofersen til nuværende standardbehandling. Dette skyldes, at det kliniske studie ikke kunne påvise en effekt på patienternes funktionsniveau målt ved "ALS Functional Rating Scale-Revised" (ALSFRS-R). Usikkerheden om effekten skyldes for kort opfølgningstid i studiet.

Tofersen administreres ved en injektion i rygmargsvæsken (lumbalpunktur) hver 4. uge. Behandlingen er forbundet med hyppige bivirkninger, hvoraf nogle er alvorlige. Bivirkningerne relaterer sig både til lægemidlet men også til administrationsformen.

Omkostningerne ved behandling er meget høje, især prisen på tofersen, men der er også betydelige omkostninger forbundet med administrationsformen. Medicinrådet vurderer, at effekten af behandlingen ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, og at omkostningerne er uacceptabelt høje.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/tofersen-qalsody-amyotrofisk-lateral-sklerose-als>

Skottland (SMC): ingen beslutning identificert.

England (NICE/NHS): pågående vurdering.

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10062>

Oppsummering

Saken er belyst gjennom metodevurdering utført gjennom det nordiske samarbeidet JNHB og oppdatert av DMP til å reflektere norske forhold. DMP har beregnet en kostnad per QALY ved behandling av Qalsody+SOC sammenlignet med SOC alene som er [REDACTED]

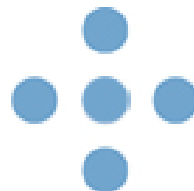
Dersom Qalsody blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.08.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	24.01.2025	Endelige rapporter mottatt 31.01.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.01.2025	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	07.05.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	109 dager hvorav 103 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 110 – 2025 ID2024_010 Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2024_010 Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere IK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Kapivasertib (Truqap) innføres ikke i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_010 Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2024_010 Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at kapivasertib (Truqap) ikke innføres i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.

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

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel til bruk i kombinasjonsbehandling, som ikke tidligere er vurdert i systemet for Nye metoder.

Leverandør ønsker beslutning for en undergruppe, men DMP har vurdert at de kliniske dataene for undergruppen er mindre egnet til å informere om forventet nytte for norske pasienter.

Leverandør har kommet med et innspill til saken, hvor det løftes frem de samme argumentene som fremkommer av vedlegget til rapporten fra DMP.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Truqap (kapivasertib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at kapivasertib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_010 En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
Legemiddelfirma	AstraZeneca
Preparat	Truqap
Virkestoff	Kapivasertib
ATC-kode	L01EX27
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
Virkningsmekanisme	Kapivasertib er en potent, selektiv hemmer av kinaseaktiviteten til serintreoninkinasen AKT. Overaktivering av AKT-signalveien er viktig for kreftcellers evne til vekst, til å metastasere og for å utvikle resistens mot legemidler. Slik overaktivering av AKT-signalveien skyldes ofte genetiske forandringer (i PIK3CA/AKT1/PTEN). Ved å hemme AKT reduserer kapivasertib vekst og utvikling av kreftceller.
Dosering	Kapivasertib tabletter 400 mg, 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	DMP har i sin hovedanalyse lagt til grunn pasientpopulasjonen som omfattes av godkjent indikasjon og har dermed utført metodevurderingen i tråd med bestillingen. AstraZeneca har i sin grunnanalyse kun inkludert en undergruppe av pasientpopulasjonen som omfattes av godkjent indikasjon (som tidligere er behandlet med CDK4/6-hemmer). Oppdragsrammen som omfatter sammenligning av kapivasertib både med fulvestrant monoterapi og med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er gitt av egnethetsvurderingen som lå til grunn ved bestilling.

Sykdom

Hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer	
Om sykdommen	Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. Median alder ved diagnositidspunkt er 62 år. Omtrent 70 % av alle brystkreftpasienter er HR-positiv/HER2-negativ. Lokalavansert og metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Det finnes ingen kurativ behandling og prognosen er dårlig for disse pasientene. For perioden 2019–2023 var fem års relativ overlevelse 41,8 % for pasienter med fjernspredning. Genetiske forandringer i en eller flere av PIK3CA/AKT/PTEN forekommer hos 40-50 % av pasienter med HR-positiv, HER2-negativ brystkreft.
Pasientgrunnlag i Norge	Med bakgrunn i beregninger basert på tall fra legemiddelregisteret, innspill fra de medisinske fagekspertene, samt antagelser fra en tidligere metodevurdering anslår DMP at 126 pasienter kan være aktuelle for behandling med kapivasertib i det første budsjettåret hvis metoden blir innført. Dette er imidlertid et konservativt anslag og DMPs beregninger viser at det årlige pasientantallet kan være betydelig høyere dersom kapivasertib også kan benyttes til pasienter med forandring i PIK3CA som har for dårlig funksjonsklasse for å få alpelisib, dvs. en bredere pasientpopulasjon enn alpelisib.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter som er aktuelle for behandling med kapivasertib vil som hovedregel ha fått CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling for lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Kapivasertib vil i norsk klinisk praksis derfor være aktuell som behandling i andrelinje i lokalavansert/metastatisk setting. Dagens standardbehandling for disse pasientene er avhengig av hvilke genetiske forandringer som er til stede og hvilken funksjonsklasse pasienten har: - Genetisk forandring i AKT/PTEN: fulvestrant monoterapi - Genetisk forandring i PIK3CA og god funksjonsklasse: alpelisib i kombinasjon med fulvestrant - Genetiske forandring i PIK3CA og dårlig funksjonsklasse: fulvestrant monoterapi DMP anser dermed både fulvestrant monoterapi og alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som relevante komparatorer til kapivasertib. Hvis metoden innføres vil kapivasertib være et behandlingsalternativ til fulvestrant monoterapi til pasienter med forandring i AKT eller PTEN, samt være et alternativ til alpelisib hos pasienter med forandring i PIK3CA og god funksjonsklasse. Det er usikkerhet knyttet til om kapivasertib kan tilbys til pasienter med forandring i PIK3CA og for dårlig funksjonsklasse for å få alpelisib.

Helseøkonomisk analyse

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, mener DMP at det er to omtrent like relevante komparatorer for metoden i norsk klinisk praksis: fulvestrant monoterapi og alpelisib i kombinasjon med fulvestrant. AstraZeneca har kun inkludert fulvestrant monoterapi i sin kostnad-per-QALY-analyse. DMP har i tillegg valgt å presentere en kostnadssammenligning mellom kapivasertib og alpelisib.

Fulvestrant monoterapi som komparator

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime
Intervensjon	Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant
Komparator	Fulvestrant monoterapi
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	CAPItello-291, som er en randomisert, dobbelblindet fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 20 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra AstraZeneca og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen basert på opprinnelig innsendelse (primært datakutt) og analysen basert på et senere datakutt som DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Tabellen under viser resultatet fra DMPs helseøkonomiske analyse basert på opprinnelig datakutt.

	Kapivasertib	Fulvestrant	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 114 418	218 364	896 054
Totale QALYs	2,93	2,55	0,38
Totale leveår	3,94	3,44	0,50
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 347 172		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 804 005		

DMP mottok i sluttfasen av saksbehandlingen oppdaterte overlevelsesdata fra AstraZeneca (se beskrivelse av dataene under DMPs vurdering av nytte), men dette datakuttet er ikke direkte inkludert i den helseøkonomiske modellen. De oppdaterte dataene er mindre optimistiske og støtter ikke valg av framskrivingskurve for totaloverlevelse som ligger til grunn i DMPs opprinnelige analyse. Framskrivingskurvene lagt til grunn i den opprinnelige analysen er langt på vei i tråd med innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene for forventet langtidsoverlevelse i komparatorarmen etter 5 og 10 år, men overestimerer relativ overlevelsesgevinst sett opp mot overlevelse ved siste datakutt. DMP mener derfor at den opprinnelige analysen nå fremstår som noe optimistisk. Valg av framskrivingskurve er derfor

endret i en oppdatert analyse og er i all hovedsak basert på den beste visuelle tilpasning til KM-kurvene fra det oppdaterte datakuttet, og med det reflekterer analysen i større grad den relative effektstørrelsen observert i studien. Resultater fra siste datakutt støtter derfor ikke opprinnelig analyse og IKER øker betydelig i den oppdaterte analysen, se tabell under.

	Kapivasertib	Fulvestrant	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 104 470	210 705	893 765
Totale QALYs	2,25	2,02	0,23
Totale leveår	3,01	2,72	0,29
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 872 027		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	3 067 551		

Alpelisib som komparator

DMP har gjennomført en forenklet kostnadssammenligning av kapivasertib og alpelisib. Begge gis i kombinasjon med fulvestrant, og kostnaden for fulvestrant er derfor utelatt fra kostnadssammenligningen. Gjennomsnittlig totalkostnad i sammenligningen for ett års behandling med kapivasertib er ca. 1,2 millioner NOK. Dette er ca. 500 000 NOK mer per pasient sammenlignet med kostnadene for ett års behandling med alpelisib.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av kapivasertib

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi til behandling av lokalavansert/metastatisk brystkreft er dokumentert i den randomiserte, kontrollerte, blindede fase 3-studien CAPItello-291. Studien inkluderte 289 pasienter med genetisk forandring i én eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN. Basert på innspill fra medisinske fageksperter konkluderer DMP med at fulvestrant monoterapi er relevant komparator for å vurdere relativ nytte av kapivasertib hos en andel av den aktuelle pasientpopulasjonen.

Resultatene fra CAPItello-291-studien viser at for pasientene omfattet av godkjent indikasjon forlenger kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant median progresjonsfri overlevelse (PFS) med 4,2 måneder sammenlignet med fulvestrant monoterapi. PFS-data er modne med en median PFS på 7,3 måneder (95 % KI: 5,5-9,0) i intervensjonsarmen sammenlignet med 3,1 måneder (95 % KI: 2,0-3,7) i komparatorarmen. OS-data som inngår i den helseøkonomiske modellen er umodne med 41 (26,5 %) hendelser i intervensjonsarmen og 46 (34,3 %) hendelser i komparatorarmen. Median OS ble ikke nådd ved primært datakutt (15.08.22), hasardratio var 0,69 (95 % KI: 0,45-1,05).

DMP mottok i sluttfasen av saksbehandlingen oppdaterte OS-data fra datakutt gjennomført i april 2024.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Hasardratio er 0,88 (95 % KI: 0,65-1,19). De oppdaterte dataene er mindre optimistiske og støtter ikke valg av framskrivingskurve for totaloverlevelse som ligger til grunn i DMPs opprinnelige analyse.

DMP benytter samlede nyttevekter rapportert fra begge behandlingsarmer i CAPItello-291 og har inkludert nyttekap knyttet til grad 3 eller høyere av uønskede hendelser som forekom i flere enn 2 % av pasientene i DMPs helseøkonomiske analyse.

I DMPs opprinnelige helseøkonomiske analyse estimeres det at pasienter som behandles med kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant i gjennomsnitt får 0,38 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med fulvestrant. I analysen basert på oppdatert datakutt estimeres 0,23 QALYs. Kapivasertib gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet som gir mest helsegevinst.

I tillegg til fulvestrant monoterapi er alpelisib i kombinasjon med fulvestrant en relevant komparator for en andel av den aktuelle populasjonen. Farmakologisk hemmer alpelisib og kapivasertib hvert sitt enzym i den samme signalveien, men det er ikke gjennomført studier som direkte eller indirekte sammenligner effekten og sikkerheten av kapivasertib og alpelisib. DMP er enig i AstraZeneca sin vurdering av at forskjellene i pasientkarakteristika mellom de relevante kliniske studiene gjør det lite sannsynlig at en indirekte sammenligning vil produsere robuste nok effektestimater for å kunne benyttes i en helseøkonomisk analyse. AstraZeneca har tidligere utført en utforskende indirekte sammenligning av resultater fra MT-studiene for kapivasertib og alpelisib. DMP har ikke validert denne grunnet det overnevnte, men påpeker at den ikke påviste noen sikre forskjeller verken i effektestimater eller sikkerhetsprofil mellom kapivasertib-fulvestrant og alpelisib-fulvestrant. DMP har ikke dokumentasjon for å avgjøre om det kan antas mereffekt, sammenlignbar effekt, eller dårligere effekt av kapivasertib sammenlignet med alpelisib.

De vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene for pasienter behandlet med kapivasertib var diaré, kvalme, utslett (makulopapuløst og generelt) og hyperglykemi. Resultater fra CAPItello-291 viser at kapivasertib har høyere forekomst av bivirkninger enn fulvestrant.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for én måneds behandling med kapivasertib er om lag 78 000 NOK, basert på AstraZenecas innsendte dokumentasjon og maksimal AUP uten mva. for kapivasertib (gyldig fra 01.03.25). I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med uønskede hendelser, oppfølging av de ulike helsestadiene, administrasjonskostnader og eventuell påfølgende behandling.

Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med kapivasertib er ca. 1,1 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 900 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med fulvestrant.

DMP har estimert at merkostnad for kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenliknet med fulvestrant monoterapi basert på maksimal AUP uten mva. er om lag:

2,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 1,8 millioner NOK per vunnet leveår i opprinnelig gjennomførte analyse. I analysen basert på oppdatert datakutt har DMP estimert merkostnader på om lag 3,9 millioner NOK per QALY og 3,1 millioner NOK per leveår.

Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er også en relevant komparator og prisen på alpelisib bør derfor hensyntas. DMP har gjennomført en forenklet kostnadssammenligning av kapivasertib og alpelisib. Gjennomsnittlig totalkostnad i sammenligningen for ett års behandling med kapivasertib er ca. 1,2 millioner NOK (maksimal AUP uten mva.). Dette er ca. 500 000 NOK mer per pasient sammenlignet med kostnadene for ett års behandling med alpelisib.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med fulvestrant monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 18 QALY. DMP vil påpeke at i egen helseøkonomisk analyse er alder fra studiepopulasjonen, 59 år, benyttet for å bevare den interne validiteten i analysen. Pasientene i norsk klinisk praksis er ifølge medisinske fageksperter og tall fra kreftregisteret eldre enn studiepopulasjonen. Dersom alder i analysen settes til 64 år for å gjenspeile norsk klinisk praksis reduseres APT til ca. 14 QALYs. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til dette estimatet da det ikke er kjent om den modellerte effekten av fulvestrant monoterapi vil være lik for en eldre populasjon.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant ved behandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer vil være om lag **71 millioner NOK** per år i det femte budsjettåret for pasientpopulasjonen som i dag behandles med fulvestrant monoterapi, og om lag **34 millioner NOK** per år i det femte budsjettåret for pasientpopulasjonen som i dag behandles med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant, dersom komparatorbehandlingene fortrenses fullstendig.

Det er lagt til grunn at 63 nye pasienter i hver av disse to pasientgruppene årlig vil være aktuelle for behandling med kapivasertib, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Det er usikkert om pasienter med PIK3CA-forandringer som i dag behandles med fulvestrant monoterapi grunnet funksjonsklasse, vil kunne motta behandling med kapivasertib. For pasienter som i dag behandles med alpelisib er det usikkert i hvor stor grad man vil velge behandling med kapivasertib over alpelisib, da relativ effekt og sikkerhet ikke er kjent. DMP understreker derfor at det er knyttet stor usikkerhet til estimatet for antall pasienter som vil motta kapivasertib i begge pasientgrupper, og at reelle budsjettkonsekvenser kan være lavere enn estimert.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant er sammenlignet direkte med fulvestrant monoterapi i den randomiserte kliniske studien CAPItello-291. PFS-data er modne. De medisinske fagekspertene som ble rekruttert til oppdraget oppgir at pasientene i CAPItello-291 er representative for aktuelle norske pasienter.

Basert på CAPItello-291-studien fikk kapivasertib markedsføringstillatelse for pasienter med genetiske forandringer i en eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN (heretter kalt MT-populasjonen). I sin grunnanalyse har AstraZeneca kun inkludert en undergruppe av MT-populasjonen, som har fått CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling i metastatisk setting. DMP er ikke enig med AstraZeneca i at undergruppen av pasienter tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer skal legges til grunn i metodevurderingen og begrunner det med følgende:

- I CAPItello-291 ble randomiseringen av pasienter stratifisert basert blant annet på tidligere behandling med CDK4/6-hemmer og tilstedeværelse av levermetastaser. Tilstedeværelse av genetiske forandringer ble bestemt etter randomiseringen i CAPItello-291. Seleksjonen av MT-populasjonen kan dermed ha ført til at variablene det i utgangspunktet var stratifisert for i studiens randomisering ikke lenger er jevnt fordelt mellom studiearmene.
 - o DMP mener det er usikkerhet knyttet til hvordan dette kan ha påvirket de relative effektestimatene for PFS og OS.
 - o Ved å selektare en undergruppe basert på en potensielt skjevfordelt variabel (tidligere behandling med CDK4/6-hemmer) mener DMP at det tilføres ytterligere usikkerhet til effektestimatene.

- DMP påpeker i tillegg at CAPItello-291 ikke var designet med nødvendig statistisk styrke for å kunne påvise effektforskjeller i undergrupper, det er dermed knyttet usikkerhet til den interne validiteten av resultatene fra undergruppen som tidligere er behandlet med CDK4/6-hemmer.
- Både absolutt PFS for intervensjonsarmen og inkrementell PFS er kortere for undergruppen AstraZeneca har inkludert i sin grunnanalyse sammenlignet med MT-populasjonen. Samtidig observeres en numerisk bedre inkrementell OS for undergruppen sammenlignet med MT-populasjonen, som ikke intuitivt samsvarer med raskere progresjon.
 - Sett sammen med usikkerhet rundt intern validitet for undergruppen, mener DMP at effektestimaterne for de ulike utfallsmålene ikke er robuste nok til at det skal selekteres en undergruppe fra populasjonen som omfattes av indikasjonsordlyden.
- I CAPItello-291 var manglende tilgjengelighet eller godkjenning en av grunnene for at pasientene ikke fikk CDK4/6-hemmer, mens i norsk praksis er den vanligste grunnen til at pasienter ikke får CDK4/6-hemmer dårlig allmenntilstand eller lav funksjonsklasse.
 - DMP mener at ettersom seleksjonen av hvem som fikk CDK4/6-hemmer i studien skiller seg fra den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis, kan det svekke overførbarheten av effektestimaterne fra CAPItello-291 dersom man begrenser metodevurderingen til undergruppen som har fått CDK4/6-hemmer.
- Behandlingsretningslinjene for metastatisk brystkreft er dynamiske og under kontinuerlig utvikling. Å begrense vurderingen av kostnad-nytte-forholdet til undergruppen som har fått CDK4/6-hemmer som førstelinjehandling mener DMP potensielt kan være for snevert, og ikke reflektere fremtidige behandlingsmønstre.

Basert på disse argumentene mener DMP at den helseøkonomiske analysen skal utføres på hele populasjonen som omfattes av indikasjonsordlyden (utredet i Kapittel 3.3.4). Undergruppen belyses i en scenarioanalyse som ellers legger til grunn samme antagelser som i DMPs helseøkonomiske analyse.

Modne data reduserer usikkerheten i ekstrapoleringen av PFS. [REDACTED]

[REDACTED] Dette er i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene som har spilt inn at de to armene etter hvert vil konvergere i klinisk praksis. Etter 30 måneder observasjonstid anser DMP de oppdaterte OS-dataene som usikre grunnet betydelig sensurering. Valg av framskrivingskurve tilpasset dataene for OS har stor innvirkning på resultatet i den helseøkonomiske analysen. Oppdatert analyse basert på et senere datakutt støtter ikke opprinnelig analyse, og IKER øker betydelig.

Det er ikke gjennomført studier som sammenligner effekten og sikkerheten av kapivasertib og alpelisib, og studiene som foreligger er lite egnet for å gjennomføre en robust indirekte effektsammenligning. DMP kan dermed ikke kvantifisere den relative effekten av kapivasertib sammenlignet med alpelisib, som er relevant komparator for en betydelig del av den aktuelle pasientpopulasjonen (anslagsvis 40-50 %).

De medisinske fagekspertene som ble rekruttert til oppdraget anser bivirkningsprofilen til kapivasertib som noe problematisk. Fagekspertene mener det er usikkerhet knyttet til om kapivasertib kan tilbys pasienter som vurderes til å ha for lav funksjonsklasse for å tilbys alpelisib. I tillegg er det vanskelig å anslå andel pasienter som vil få kapivasertib i stedet for alpelisib, på grunn av manglende informasjon om relativ effekt og sikkerhet. DMP understreker derfor at det er stor usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med kapivasertib dersom legemiddelet innføres.

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	17-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-03-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	09-07-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	07-10-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	19-09-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	08-10-2024
Rapport ferdigstilt	19-03-2025
Total tid hos DMP ¹	253 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	46 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	207 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	90 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	72 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 23.05.2025

ID2024_010: Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 19.03.2025 samt godkjent SPC for Truqap. Metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignes med fulvestrant alene. Metodevurderingen inneholder dessuten en kostnadssammenligning mellom kapivasertib og alpelisib.

Godkjent indikasjon:

TRUQAP er indisert i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.

DMP skriver i metodevurderingen at genetiske forandringer i PIK3CA-signalveien forekommer hos om lag 30–40 % hos norske pasienter med HR-positiv, HER2-negativ brystkreft. Anslagsvis 50–70 % av disse pasientene igjen har god nok funksjonsklasse til å tilbys behandling med alpelisib, og den resterende andelen behandles i dag med fulvestrant i monoterapi. Genetiske forandringer i AKT1/PTEN-signalveien forekommer hos om lag 10–20 % hos norske pasienter med HR-positiv, HER2-negativ brystkreft. Også disse pasientene tilbys i dag fulvestrant i monoterapi. Totalt antas det at om lag halvparten av aktuell pasientpopulasjon i dag behandles med fulvestrant monoterapi, og resterende halvpart behandles med alpelisib.



Rutinemessig testing for PIK3CA-forandringer gjøres i dag for alle pasienter som anses aktuelle for behandling med alpelisib. Ifølge DMPs fagekspert er muligheten tilgjengelig for å utvide testingen til å også omfatte deteksjon av genetiske forandringer i AKT1/PTEN.

DMP skriver at medisinske fagekspert anser bivirkningsprofilen til kapivasertib som noe problematisk, og det er derfor usikkert om pasienter med PIK3CA-forandringer som har for lav funksjonsklasse til å motta behandling med alpelisib vil være egnet for behandling med kapivasertib.

Pristilbud

AstraZeneca har 16.05.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
162259	Truqap 160 mg, 64 tabletter	93 914,30 NOK	
436773	Truqap 200 mg, 64 tabletter	93 914,30 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 1 224 240 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 400 mg to ganger daglig (total daglig dose på 800 mg) i 4 dager, etterfulgt av 3 dager uten behandling i henhold til SPC. Månedskostnaden for Truqap er [REDACTED] RHF-AUP.

Behandling med kapivasertib skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant som monoterapi, basert på den direkte sammenlignende randomiserte fase 3-studien CAPItello-291. Denne analysen er relevant for den delen av den aktuelle pasientpopulasjonen med genetisk forandring i kun AKT1 eller PTEN, og de med genetisk forandring i PIK3CA og som anses å ha for lav funksjonsklasse til å motta behandling med alpelisib.

Under slutfasen av utredningen mottok DMP oppdaterte overlevelsesdata fra studien. De oppdaterte dataene var mindre optimistiske enn det som opprinnelig var lagt til grunn i analysen. Beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår i tabellen under tar utgangspunkt i DMPs analyse basert på de oppdaterte overlevelsesdataene.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	3 872 027 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 16.05.2025 uten mva.	

DMP har beregnet et absolutt prognosetap (APT) for den aktuelle pasientpopulasjonen til ca. 17,6 QALYs. DMP har benyttet en gjennomsnittsalder på 59 år i beregning av prognosetapet, tilsvarende gjennomsnittsalderen til pasientene i CAPItello-291. Ifølge DMPs fagekspert er den norske pasientpopulasjonen noe eldre, med en gjennomsnittsalder på ca. 64 år. Dersom denne alderen legges til grunn for beregningene reduseres beregnet APT til ca. 14 QALYs.

I metodevurderingen har DMP i en scenarioanalyse beregnet kostnadseffektiviteten av behandling med kapivasertib for subgruppen av pasienter i den kliniske studien som var tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer. Ifølge DMP vil i praksis alle aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis ha mottatt



denne behandlingen tidligere i sykdomsforløpet. I scenarioanalysen har denne subgruppen betydelig bedre kostnadseffektivitet enn populasjonen som ligger til grunn for hovedanalysen, men DMP understreker at dette scenarioet er heftet med svært stor usikkerhet og manglende overførbarhet til norsk klinisk praksis. Scenarioanalysen er ikke oppdatert med de oppdaterte overlevelsesedataene, og presenteres derfor ikke i dette prisnotatet. For utfyllende beskrivelse av denne subgruppen i den kliniske studien, henvises det til metodevurderingsrapporten.

Kostnadssammenligning mot alpelisib

Ettersom alpelisib i kombinasjon også er en relevant komparator for en andel av den aktuelle pasientpopulasjonen har DMP i tillegg gjennomført en forenklet kostnadssammenligning mellom kapivasertib og alpelisib. DMP understreker at det ikke foreligger dokumentasjon som kan avgjøre om kapivasertib har større, lik, eller dårligere effekt enn alpelisib. Resultater fra kostnadssammenligningen er vist i tabellen under.

Legemiddel	Årskostnad, maksimal AUP, inkl. mva.	Årskostnad, RHF-AUP, inkl. mva.
Kapivasertib (Truqap)	1 224 2340 NOK	
Alpelisib (Piqray)	690 718 NOK	

Budsjettkonsekvenser

Basert på innspill fra medisinske fageksperter anslår DMP at totalt om lag 126 pasienter årlig er aktuelle for behandling med kapivasertib, hvorav halvparten består av pasienter som i dag behandles med alpelisib, og halvparten er pasienter med enten AKT1/PTEN-forandringer eller med PIKC3A-forandringer som har for lav funksjonsklasse til å motta behandling med alpelisib, og derfor mottar behandling med fulvestrant monoterapi. DMP understreker at det er stor usikkerhet i dette anslaget, og at det reelle pasientantallet kan være lavere enn dette.

DMP har beregnet budsjettvirkninger ved eventuell innføring for hver av de ovennevnte pasientpopulasjonene separat.

Populasjon	Budsjettkonsekvenser
Pasientpopulasjonen som i dag behandles med fulvestrant monoterapi (maks AUP inkl. mva.)	Ca. 71 millioner NOK
Pasientpopulasjon som i dag er aktuell for behandling med alpelisib (maks AUP inkl. mva.)	Ca. 33,5 millioner NOK
Pasientpopulasjonen som i dag behandles med fulvestrant monoterapi (avtalepris mottatt 16.05.2025 inkl. mva.)	
Pasientpopulasjon som i dag er aktuell for behandling med alpelisib (avtalepris mottatt 16.05.2025 inkl. mva.)	



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom kapivasertib blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.08.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av kapivasertib (Truqap) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Metodevurdering pågår. Forventet dato for beslutning om anbefaling: 29.10.2025¹.

Skottland (SMC): Metodevurdering pågår. Forventes publisert 30.06.2025².

England (NICE/NHS): Innført med vilkår om tidligere behandling med CDK4/6-hemmer 15.05.2025³.

«Capivasertib plus fulvestrant is recommended as an option for treating hormone receptor (HR)-positive HER2-negative (defined as immunohistochemistry [IHC]0 or IHC1 positive, or IHC2 positive and in situ hybridisation [ISH]1 negative) locally advanced or metastatic breast cancer in adults that has:

- *1 or more PIK3CA, AKT1 or PTEN gene alterations*
- *recurred or progressed after a cyclin-dependent kinase (CDK) 4 and 6 inhibitor plus an aromatase inhibitor.»*

Oppsummering

For den delen av den aktuelle pasientpopulasjonen med genetisk forandring i kun AKT1 eller PTEN, og de med genetisk forandring i PIK3CA og som anses å ha for lav funksjonsklasse til å motta behandling med alpelisib, er merkostnad per vunnet QALY ved behandling med kapivasertib [REDACTED] Om lag halvparten av den aktuelle pasientpopulasjonen mottar i dag behandling med alpelisib. Med tilbudt pris er behandling med kapivasertib [REDACTED] behandling med alpelisib. Det foreligger imidlertid ingen vurderinger av effekten av behandling med kapivasertib sammenlignet med alpelisib.

Dersom kapivasertib blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.08.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

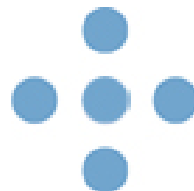
¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/capivasertib-truqap-i-komb-med-fulvestrant-erplusher2-brystkraeft>

² <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/capivasertib-truqap-full-smc2823/>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1063/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	18.03.2025	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.03.2025	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	16.05.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	23.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	66 dager hvorav 59 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 111 – 2025 ID2024_023: Frukvintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridintipiracil eller regorafenib.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2024_023: Frukvintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridintipiracil eller regorafenib.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Frukvintinib (Fruzaqla) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridintipiracil eller regorafenib.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.08.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_023: *Frukvintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridintipiracil eller regorafenib.*

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2024_023: Frukvintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridintipiracil eller regorafenib.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at frukvintinib (Fruzaqla) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridintipiracil eller regorafenib.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.08.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel som ikke tidligere er vurdert i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet frukvintinib (Fruzaqla). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at frukvintinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis, dvs. karakteristika ved pasientgruppen, dagens behandling og forventet levetid med dagens behandling, samt anslag på antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med frukvintinib om metoden blir innført.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_023 Metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) for frukvintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.
Legemiddelfirma	Takeda
Preparat	Fruzaqla
Virkestoff	Frukvintinib
ATC-kode	L01E K04
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.
Virkningsmekanisme	Selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor (VEGFR) 1, 2, og 3, med tumorreduserende effekt som skyldes undertrykkelse av tumorangiogenese.
Dosering	5 mg kapsel en gang daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7-dagers hvileperiode, dvs. en fullstendig syklus på 28 dager. Bør gis inntil sykdomsprogresjon/uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Frukvintinib er eneste legemiddel det er knyttet kostnader til i analysen. Det er foreløpig ikke fremforhandlet rabatt på frukvintinib, men det foreligger et konfidensielt vedlegg som vil ligge til grunn for Sykehusinnkjøp i prisforhandlinger.

Sykdom

Metastatisk kolorektalkreft (mCRC), 4. linjebehandling	
Om sykdommen	Kolorektalkreft (CRC) er kreft i tykk- eller endetarm. Metastatisk (m) CRC utvikler seg hovedsakelig fra godartede polypper i epitelet på innsiden av tarmveggen som gradvis progredierer fra premaligne til maligne lesjoner som vokser inn i lumen og tarmveggen, og/eller sprer seg til tilstøtende og fjerntliggende organer. De vanligste lokalitetene for metastaser er lever, lunger, peritoneum og distale lymfeknuter (1, 2). CRC er den nest hyppigste kreftformen i Norge når man ser på begge kjønn samlet, med 4 600 nye tilfeller hvert år. Median alder ved diagnose er 74 år for tykktarmskreft, og 70 år for endetarmskreft (3). Risikoen for tykktarmskreft er tilnærmet lik hos kvinner og menn, mens risikoen for endetarmskreft er 70 prosent høyere hos menn. I perioden 2019 - 2023 hadde om lag 20 % av pasientene metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet. I samme periode utviklet 14 -18 % av pasientene metastaser i løpet av en 5-årsperiode etter operasjon i tidligere stadium av sykdommen (3). Forventet 5-års overlevelse fra tidspunktet for diagnosen metastatisk CRC er 20 % (1). Pasienter med metastatisk sykdom som vurderes som inoperabel får medikamentell behandling som har som mål å forlenge levetid, lindre symptomer og opprettholde livskvalitet. Det er ingen tilgjengelige standardbehandlinger for pasienter som har fullført standardbehandling i 3. linje (1).
Pasientgrunnlag i Norge	Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene og informasjon fra Legemiddelregisteret og kreftregisteret vurderer DMP at 80 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med frukvintinib.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter med inoperabel metastatisk kolorektalkreft behandles medikamentelt med kombinasjon av kjemoterapi, målrettet terapi og immunterapi basert på genetiske og molekylærbiologiske undersøkelser. De nasjonale retningslinjene gir ingen klare anbefalinger for behandling av pasienter som har fullført behandling i 3. linje. Frukvintinib vil således ikke fortrenge noen standardbehandling, men anvendes i tillegg til dagens behandling som er «best supportive care» (BSC) bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling for pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med mCRC som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.
Intervensjon	Frukvintinib dosert i hht. godkjent preparatomtale + BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling som påfølgende behandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.
Komparator	BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk

Hovedkilde til effektdata	FRESCO-2, en global, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase III studie.
Analyseperspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv.
Tidshorison	Livstid, tilsvarende 4 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Takeda og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Frukventinib + BSC*	BSC*	Differanse
Totale kostnader (NOK)	295 806	89 919	205 887
Totale QALYs	0,51	0,39	0,12
Totale leveår	0,73	0,57	0,16
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 762 198
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 283 327

* BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av frukventinib er dokumentert i den globale, randomiserte, dobbelt-blindede, placebokontrollerte, fase III studien FRESCO-2 (4). Totalt 691 pasienter med metastatisk CRC som hadde fullført standardbehandling i 3. behandlingslinje ble randomisert 2:1 til behandling med frukventinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling (n=461) eller placebo + BSC (n=230). Etter avsluttet behandling med frukventinib eller placebo, fikk pasienter som på individuell basis ble vurdert å kunne ha nytte av det, påfølgende behandling med BSC og antitumorbehandling med medikamenter godkjent for bruk i tidligere behandlingslinjer og/eller behandlinger under utprøving i kliniske studier. 29 % av pasientene i intervensjonsarmen vs. 34 % i komparatorarmen fikk påfølgende behandling med antitumorlegemidler. Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene har DMP konkludert med at ITT-populasjonen og behandling som pasientene fikk i hhv intervensjons- og komparatorarmen i studien, inkludert påfølgende antitumorbehandling, er representativ for klinisk praksis og har lagt dette til grunn i den helseøkonomiske modellen.

FRESCO-2 studien viste at median overlevelse i intervensjonsarmen var forlenget med 2,6 måneder sammenlignet med komparatorarmen (median OS 7,4 måneder vs. 4,8 måneder) og at risiko for død var redusert med 34 % (HR=0,662 (95 % KI: 0,549, 0,800), P < 0,001). Median tid til progresjon var forlenget med 1,9 måneder (median PFS 3,7 måneder vs. 1,8 måneder) og risiko for progresjon redusert med 68 % (HR=0,321 (95 % KI: 0,267, 0,386), P < 0,001). Ved siste og endelige analyse av studiedataene var 70,9 % av pasientene i studien døde og 87,6 % var døde eller hadde sykdomsprogresjon.

De vanligste uønskede hendelsene av ≥ grad 3 som oppstod i løpet av FRESCO-2 studien i perioden pasientene mottok behandling var (intervensjon- vs. komparatorarmen): hypertensjon (14 % vs. 1 %), asteni (8 % vs. 4 %), hånd-fot syndrom (6 % vs. 0 %), utmattelse (4 % vs. 1 %), diaré (4 % vs. 0 %) og smerter i abdomen (3 % vs. 3 %).

I hovedanalysen har DMP lagt til grunn ujusterte OS data fra ITT populasjonen i FRESCO-2 i analysen av relativ effekt og implementert uønskede hendelser av grad 3-4 registrert i ≥ 5 % av pasientene i intervensjons- vs. komparatorarmen. Dette til forskjell fra Takeda som i sin grunnanalyse har forsøkt å justere overlevelsedataene for effekten av påfølgende antitumorbehandling. DMP anser intervensjon- og komparatorarmen (inkludert påfølgende behandling) i FRESCO-2 som representativ for norsk klinisk praksis, og mener en slik justering ikke er relevant. Nyttevektene er basert på progresjonsstatus.

Basert på dette estimerer DMP i sin hovedanalyse at pasienter som behandles med intervensjonen, dvs. frukvintinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling, i gjennomsnitt får 0,12 flere gode leveår (QALY) sammenliknet med pasienter som behandles med komparator, dvs. BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling. Intervensjonen gjør at pasienter lever lengre og har stabil sykdom lengre og det er i den forlengede tiden i stabil sykdom at helsegevinsten skjer.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med frukvintinib er om lag 44 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med monitorering, uønskede hendelser, og livets slutfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med frukvintinib er ca. 296 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er 206 000 NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC.

DMP har estimert at merkostnad for frukvintinib sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1 762 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1 283 000 NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at pasienter med metastatisk kolorektalkreft for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 18 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk frukvintinib ved behandling av metastatisk kolorektalkreft vil være om lag 20 millioner NOK i det femte budsjettåret. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, informasjon fra legemiddelregisteret og kreftregisteret har DMP lagt til grunn at 82 pasienter vil behandles med frukvintinib i det femte budsjettåret (80 nye pasienter hvert år). Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

FRESCO-2 studien er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen. Frukvintinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling og påfølgende antitumorbehandling er sammenliknet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie. Det finnes modne data for overlevelse og progresjonsfri overlevelse fra studien i perioden som studien pågikk (ca. 2 år), og modne data samt kort forventet overlevelse for pasientgruppen (ca. 3 måneder i dagens kliniske praksis for pasienter som har fullført standardbehandling i 3. linje ifølge de medisinske fagekspertene) bidrar også til at det ikke er beheftet vesentlig usikkerhet til ekstrapoleringen av overlevelsen ut over studieperioden.

Det er knyttet en liten usikkerhet til hvorvidt den påfølgende antitumorbehandlingen har påvirket totaloverlevelsen i studien og dermed i hvilken grad resultatene er overførbare til klinisk praksis. I sin

grunnanalyse har Takeda implementert OS data fra en pseudopopulasjon av pasienter som er korrigert for mulig påvirkning av påfølgende antitumorbehandling. Metoden som er benyttet medfører at forskjellen i median OS mellom armene øker fra 2,6 måneder som vist i FRESCO-2 studien til 3,3 måneder.

Den innsendte helseøkonomiske modellen tillater ikke DMP å utforske om det er usikkerhet knyttet til rapporterte OS resultater i studien grunnet mulig påvirkning fra påfølgende antitumorbehandling. De medisinske fagekspertene har imidlertid bekreftet at pasientene i dagens kliniske praksis får antitumorbehandling etter avsluttet standardbehandling i 3. linje, anslagsvis 10-15 %, og at de forventer at samme andel vil få påfølgende antitumorbehandling etter avsluttet behandling med frukvintinib dersom metoden blir innført. Tilsvarende var andelen pasienter som fikk påfølgende antitumorbehandling i FRESCO-2 studien også tilnærmet lik i begge studiearmene. Ettersom de medisinske fagekspertene også vurderer at sannsynligheten er liten for at den påfølgende antitumorbehandlingen i studien i vesentlig grad har påvirket overlevelsen i hhv intervensjons- og komparatorarmen, har DMP vurdert at OS i hhv intervensjon- og komparatorarmen og den relative OS effekten i studien er representativ og overførbar til klinisk praksis. DMP har derfor benyttet ujusterte OS data fra ITT populasjonen i den helseøkonomiske modellen, og vurderer at usikkerheten knyttet til estimatet for den relative OS effekten i studien er lav.

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT	20-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27-05-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	07-11-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	10-12-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	10-12-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	09-01-2025
Rapport ferdigstilt	26-03-2025
Total tid hos DMP ¹	139 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	9 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	130 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	32 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	33 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 19.05.2025

ID2024_023: Frukvintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 26.03.2025 samt godkjent SPC for Fruzaqla. Metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med frukvintinib sammenlignes med støttebehandling (BSC) bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling for pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.

Godkjent indikasjon:

Fruzaqla som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFRmidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridintipiracil eller regorafenib.

Kolorektalkreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge for begge kjønn samlet. DMP skriver i metodevurderingsrapporten at frukvintinib vil være et aktuelt behandlingsalternativ i fjerde behandlingslinje, dvs. etter at all annen tilgjengelig standardbehandling er benyttet. Det anslås at om lag 80 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med frukvintinib, dersom den innføres som et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis.



Pristilbud

Takeda har 16.05.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
577557	Fruzaqla, 21 kapsler, 1 mg	14 935,50 NOK	
505965	Fruzaqla, 21 kapsler, 5 mg	59 633,30 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 777 363 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 kapsel à 5 mg daglig i 21 dager, etterfulgt av 7 dagers pause i henhold til SPC. Månedskostnaden for Fruzaqla er [REDACTED] RHF-AUP.

Behandling med frukvintinib bør fortsettes til sykdomsprogresjon, eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for frukvintinib sammenlignet med best supportive care (BSC) som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 762 198 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 16.05.2025 uten mva.	

DMP har beregnet alvorlighetsgrad for aktuell pasientpopulasjon med utgangspunkt i dagens behandling, som tilsier et absolutt prognosetap på ca. 18 kvalitetsjusterte leveår.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett dersom 80 pasienter årlig mottar behandling med frukvintinib.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 20,1 millioner NOK
Avtalepris mottatt 16.05.2025 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom frukvintinib blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.08.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av frukvintinib (Fruzaqla) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Metodevurdering pågår, forventet dato for beslutning: 29.10.2025¹.

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/fruquintinib-fruzaqla-metastatisk-colorektalcancer-mcrc>



Skottland (SMC): Besluttet ikke innført 12.05.2025².

«fruquintinib (Fruzaqla®) is not recommended for use within NHSScotland.

Fruquintinib, compared with placebo, significantly improved overall survival in adults with mCRC who had been previously treated with available therapies. The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC.»

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår, forventet dato for beslutning: TBC³.

Oppsummering

Med tilbudt pris er merkostnad per vunnet QALY ved behandling med frukvintinib [REDACTED]

Dersom frukvintinib blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.08.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

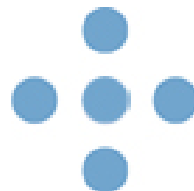
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	11.03.2025	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	13.03.2025	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	16.05.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	19.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	69 dager hvorav 64 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	

² <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fruquintinib-fruzaqla-full-smc2748/>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11280>



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 112 – 2025 ID2024_053: Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektbar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2024_053: Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektbar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Osimertinib (Tagrisso) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektbar ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_053: *Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektabel NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi*

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2024_053: Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resekerbar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at osimertinib (Tagrisso) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resekerbar ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse av et legemiddel som tidligere er besluttet innført i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Metodevurdering av ID2024_053

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av osimertinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at osimertinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca. Det er oppnevnt en medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Denne har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, pasientanslag og forventet behandlingsvarighet.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	2024_053: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for osimertinib (Tagrisso) i monoterapi for behandling av voksne med lokalavansert, ikke-operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	AstraZeneca
Preparat	Tagrisso
Virkestoff	Osimertinib
ATC-kode	L01EB04
Aktuell indikasjon	Tagrisso som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektabel NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Er innført ID2020_106: Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner. Er innført ID2018_057: Behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Er innført ID2018_005: Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Metodevurdering bestilt, venter på dokumentasjon fra leverandør ID2024_036: I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling hos voksne med avansert NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.
Virkningsmekanisme	Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI) som irreversibelt hemmer epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) med sensitiviserende mutasjoner (EGFRm) og TKI-resistent T790M-mutasjon. Osimertinib virker ved å blokkere EGFR og kan bidra til å bremse eller stoppe veksten av lungekreften. Den kan også bidra til å minske størrelsen på svulsten og til å forhindre at svulsten kommer tilbake etter at den er fjernet ved kirurgi.
Dosering	Anbefalt dose er 80 mg osimertinib peroralt én gang daglig. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på bivirkninger og

	toleranse. Hvis en dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 40 mg én gang daglig. Preparatomtalen angir ingen begrensning i behandlingsvarighet spesifikt ved denne indikasjonen, men angir at behandling av lokalavansert eller metastatisk lungekreft bør foregå frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I studien som ligger til grunn for MT kunne pasienter i osimertinib-armen fortsette på behandling (open label) etter progresjon dersom utprøver mente dette ville gagne pasienten. Den medisinske fageksperten utelukker ikke at videre behandling etter progresjon, slik det ble gjort i studien, kan være aktuelt i norsk klinisk praksis.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Lokalavansert, ikke-resektebar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner	
Om sykdommen	Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller. NSCLC utgjør ca. 80 % av lungekrefttilfellene. Sykdommen gir normalt lite symptomer i tidlige faser. Dette medfører at mange tilfeller oppdages i senere stadier (17 % i stadium III og 44 % i stadium IV). Forandringer i genet som koder for EGFR forekommer hos omtrent 10 % av pasientene med adenokarsinom i lunge. Disse pasientene kan få målrettet medikamentell behandling i form av EGFR tyrosinkinasehemmere.
Pasientgrunnlag i Norge	Den medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget, anslår at det er færre enn 20 pasienter i året, men påpeker at de mangler gode tall for pasientantall. DMP legger derfor AstraZeneca sitt estimat på 13 nye pasienter årlig til grunn.
Behandling i norsk klinisk praksis	Lokalavansert, ikke-resektebar EGFR-mutasjonspositiv NSCLC behandles med platinabasert kjemoradiasjon. Dersom sykdommen ikke progredierer etter kjemoradiasjon følges pasientene opp med CT-kontroller inntil eventuell progresjon. Majoriteten av pasientene vil etter noe tid progrediere, og vil da motta behandling med osimertinib i metastatisk setting.
Plassering av osimertinib i behandlingsalgoritmen	Dersom vedlikeholdsbehandling med osimertinib innføres, innebærer dette at behandling med osimertinib fremskyndes uten å vente på progresjon til metastatisk setting.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

LAURA-studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III-studie. Studien inkluderte 216 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv, lokalavansert, ikke-resektabel NSCLC, uten sykdomsprogresjon under eller etter definitiv platinabasert kjemoterapi. Pasientene ble randomisert (2:1) til å få enten osimertinib 80 mg oralt én gang daglig (n = 143) eller placebo (n = 73). Studiebehandlingen skulle, i forkant av primæranalysen, fortsette inntil bekreftet sykdomsprogresjon eller intoleranse. Etter progresjon, kunne pasienter i osimertinib-armen fortsette med behandlingen (open label) dersom utprøver vurderte fortsatt behandling å være til gunst for pasienten. Pasienter randomisert til placebo kunne også få behandling med osimertinib ved progresjon. I alt 50 pasienter (81 %) i placeboarmen og 15 pasienter (28 %) i osimertinibarmen startet/ fortsatte behandling med osimertinib etter bekreftet progresjon. Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet, uavhengig sentral vurdering (BICR).

Hovedresultater:

- Det ble observert en statistisk signifikant, og klinisk relevant, forbedring i PFS i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebo, etter en median oppfølgingstid på 22 måneder (datakutt januar 2024).
 - Median PFS 39,1 måneder (95 % KI: 31,5-NC) i intervensjonsarmen mot 5,6 måneder (95 % KI: 3,7-7,4) i komparatorarmen
 - HR 0,16 (95 % KI: 0,10-0,24)
 - 40 % av pasientene i osimertinib-gruppen og 86 % i placebo-gruppen hadde hatt en PFS-hendelse ved datakuttet
- En lavere andel av pasientene hadde nye CNS-lesjoner i osimertinibarmen sammenlignet med placeboarmen (henholdsvis 17/143 [12 %] vs. 26/73 [36 %]).
- Umodne overlevelseshdata og ikke statistisk signifikant forskjellige resultater på OS ved datakutt januar 2024 (HR 0,81, 95 % KI: 0,52-1,56).
- Ved oppdatert OS-analyse (november 2024) var det registrert 28 % dødsfall i intervensjonsarmen og 36 % i komparatorarmen. Det var fortsatt ikke statistisk signifikante forskjeller i totaloverlevelse, med HR 0,67 (95 % KI: 0,40-1,14).
- Estimert 3-års overlevelse (datakutt november 2024) var 81,5 % med osimertinib og 72,5 % med placebo. Overlevelseshdata må ses i lys av stor grad av behandlingsbytte i placeboarmen (81 %).

De vanligst rapporterte bivirkningene for osimertinib i de kliniske studiene var diaré (46 %), utslett (45 %), paronyki (33 %), tørr hud (31 %) og stomatitt (23 %). Bivirkninger av grad 3 og grad 4 på tvers av studiene var på henholdsvis 11 % og 0,2 %. Hos pasienter behandlet med osimertinib 80 mg én gang daglig fikk 3,4 % av pasientene redusert dosen på grunn av bivirkninger. Hos 5,5 % av pasientene måtte behandlingen seponeres som følge av bivirkninger.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med osimertinib er om lag 57 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Estimert kostnad per pasient, for behandling med osimertinib frem til progresjon, basert på median progresjonsfri overlevelse i LAURA-studien (39,1 måneder), er ca. 2,2 millioner NOK (udiskontert, AUP uten mva.). Det foreligger rabatterte priser på osimertinib og disse blir belyst i et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av lokalavansert, ikke-resektbar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoterapi for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Dette medfører at de fleste tilfeller oppdages etter spredning til andre organer. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

I tidligere metodevurderinger hvor osimertinib er innført, er absolutt prognosetap anslått til å ligge på ca. 13 QALYs for pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv NSCLC i første behandlingslinje og 7-9 QALYs for pasienter etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

DMP vurderer at absolutt prognosetap for den aktuelle tilstanden ligger i samme område, og et sted mellom, alvorlighet estimert i de ovennevnte tidligere metodevurderingene.

Budsjettvirkninger

AstraZeneca har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk osimertinib som vedlikeholdsbehandling for aktuell pasientgruppe vil være om lag 14 millioner NOK i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP med mva.) dersom det legges til grunn at en innføring fortrenger behandling med osimertinib i metastatisk setting og at 44 pasienter vil behandles med osimertinib i det femte budsjettåret.

DMP vurderer at pasientantallet og kostnadsestimat som inngår i budsjettberegningene i hovedsak fremstår rimelige, men mener at det er usikkert i hvor stor grad vedlikeholdsbehandling med osimertinib vil fortrenge behandling i metastatisk setting, samt usikkerhet knyttet til gjennomsnittlig behandlingsvarighet i klinisk praksis (før progresjon og eventuelt etter progresjon). Dersom en eventuell innføring ikke fortrenger, men forlenger, dagens behandling med osimertinib, vil kostnadene forbundet med vedlikeholdsbehandling komme som et tillegg til allerede innført behandling i metastatisk setting. Budsjettkonsekvensene estimeres i et slikt scenario til 38 millioner NOK inkludert mva. (maksimal AUP) i det femte budsjettåret. Dette estimatet tar også utgangspunkt i en behandlingsvarighet på 39,1 måned som tilsvare median PFS i LAURA.

Usikkerhet

LAURA-studien er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Osimertinib er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, med behandlingsbytte til aktiv behandling med osimertinib for 81 % av pasientene i placebogruppen ved progresjon, som tilsvare forventet behandling ved progresjon i norsk klinisk praksis i dag. Det foreligger relativt modne data for PFS fra studien, spesielt i komparatorarmen (40 % modenhet i osimertinib-gruppen og 86 % modenhet i placebo-gruppen). DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt på PFS mellom osimertinib og dagens behandling i den perioden studien varte. Effekten på totaloverlevelse av osimertinib vedlikeholdsbehandling sammenlignet med som behandling ved progresjon til metastatisk sykdom, er usikker. Det er foreløpig ikke registrert statistisk signifikante forskjeller i OS mellom gruppene.

Ved beregning av legemiddelkostnader er det lagt til grunn at behandlingsvarighet i klinisk praksis vil tilsvare median PFS observert i studien. DMP påpeker at median PFS ikke nødvendigvis er et godt mål for (gjennomsnittlig) behandlingsvarighet i denne saken ettersom en betydelig andel av pasientene i intervensjonsarmen ikke hadde progrediert ennå/ fortsatt sto på behandling ved datakutt. Den medisinske fageksperten mente at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli stående på behandling på ubestemt tid i fravær av progresjon. Det er også usikkerhet knyttet til hvorvidt en innføring av den aktuelle indikasjonen vil føre til en fortrenging av innført bruk i metastatisk setting, eller om det vil føre til en forlengelse av behandlingen. I LAURA-studien fortsatte 28 % av pasientene som progredierte på behandling med osimertinib etter progresjon. Den medisinske fageksperten oppgir at en eventuell innføring av vedlikeholdsbehandling sannsynligvis vil innebære at man for de fleste pasienter framskynder behandling med osimertinib og dermed erstatter bruk i metastatisk setting, men at det kan tenkes at noen pasienter også vil fortsette på behandling etter progresjon, som i LAURA-studien.

Utvidet informasjon

1. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge er lungekreft, og utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I følge Kreftregisteret ble lungekreft påvist hos 3 319 personer i 2023, hvorav 1 696 menn og 1 623 kvinner (1). I perioden 2014-18 var median alder ved diagnosetidspunkt 71 år for både kvinner og menn. Røyking er dominerende risikofaktor for lungekreft og er årsak til 80-90 % av tilfellene. Lungekreft oppstår også hos aldri-røykere, og er blant annet assosiert med passiv røyking, radon, luftforurensning og svevestøv, men kan også være assosiert med arvelighet (2).

Det skilles mellom to typer: ikke-småcellet (NSCLC= non-small cell lung cancer) og småcellet lungekreft (SCLC= small cell lung cancer). NSCLC utgjør ca. 80 % av lungekrefttilfellene og deles i undergrupper, hvor plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom er de vanligste. Sykdommen klassifiseres i stadier, fra stadium I til stadium IV. Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (2). Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Dette medfører at mange tilfeller oppdages i senere stadier. I 2022-2023 ble diagnose stilt i stadium I for 29 %, 8 % i stadium II, 16,5 % i stadium III (stadium IIIA: 8 %, stadium IIIB 6 % og stadium IIIC: 2,5 %) og 44 % i stadium IV (3). Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

Epidermal growth factor reseptor (EGFR) er et protein i familien av tyrosinkinasereseptorer som normalt kontrollerer vekst og deling av celler. Forandringer i genet som koder for EGFR forekommer hos omtrent

10 % av pasientene med adenokarsinom i lunge. Disse pasientene kan få målrettet medikamentell behandling i form av EGFR tyrosinkinasehemmere. For påvisning av EGFR-mutasjoner brukes gensekvensering (3). Når det vurderes bruk av osimertinib hos pasienter med lokalavansert, ikke-resektbar NSCLC, der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoterapi, indikerer positiv EGFR-mutasjonsstatus (ekson 19-delesjoner eller ekson 21 [L858R] substitusjonsmutasjoner) behandlingens egnethet. En validert test skal utføres på et klinisk laboratorium ved bruk av tumorvev DNA fra biopsi (4).

1.1 Behandling av NSCLC i norsk klinisk praksis

Norske behandlingsanbefalinger for NSCLC deles inn i kurativ og ikke-kurativ behandling (2). Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III. Operasjon skal anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable. Hos pasienter i stadium I-III som er inoperable eller som ikke ønsker operasjon er strålebehandling et alternativ. Kjemoterapi alene er ikke kurativt, men kan sammen med kirurgi og/eller strålebehandling øke muligheten for helbredelse.

Stadium III er en heterogen gruppe, og kurativ eller ikke-kurativ behandlingsintensjon må vurderes i forhold til definerte prognostiske faktorer. Disse inkluderer allmenntilstand (performance status/ECOG-status) og kirurgisk resektabilitet, samt alder, vekt og tumorstørrelse.

Ved lokalavansert inoperabel NSCLC, er platinabasert kjemoterapi indisert. Pasienter med EGFR-negativ kreft som ikke har progresjon etter kjemoterapi kan motta immunterapi. Pasienter som har EGFR-positiv kreft og ikke har progresjon etter kjemoterapi blir fulgt opp med observasjon og CT-kontroller fram til eventuell progresjon. Ved progresjon til metastatisk setting er osimertinib indisert og innført.

Osimertinib har flere indikasjoner innen NSCLC, og er innført for alle indikasjoner som har vært metodevurdert. Dette inkluderer både adjuvant behandling og førstelinje behandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk sykdom. Indikasjonen som vurderes vil medføre at pasienter med lokalavansert inoperabel EGFR-positiv kreft uten progresjon etter kjemoradioterapi vil kunne tilbys osimertinib uten å vente til sykdommen progredierer til metastatisk setting. I LAURA-studien, som denne vurderingen er basert på (se avsnitt 2.1), fikk pasienter som progredierte på osimertinib tilbud om videre behandling med osimertinib dersom utprøver mente det ville gagne pasienten. Den rekrutterte medisinske fageksperten utelukker ikke at det kan være aktuelt med videre behandling etter progresjon for pasienter i norsk setting. Det knytter seg dermed noe usikkerhet til hvorvidt en innføring av den aktuelle indikasjonen vil føre til en fremskynding, og dermed en erstatning av bruk av osimertinib i metastatisk setting, eller om det vil føre til en forlenget behandling.

AstraZeneca har i sin innsendelse antatt et årlig pasientantall på 13 pasienter. Estimatet legger til grunn en insidens av lungekreft på 3 267 pasienter. Det antas at 65 % har ikke-skvamøst karsinom, og av disse antas 11,5 % å ha EGFR-mutasjoner, og 9 % vil motta kjemoradioterapi. Dette utgjør et anslag på 22 pasienter i året. AstraZeneca antar videre at 60 % av de som behandles med kjemoradioterapi vil være kandidat for den aktuelle indikasjonen, hvilket utgjør 13 pasienter per år.

DMP mener at anslaget på 22 pasienter som årlig er kandidater for kjemoradioterapi er rimelig, tatt i betraktning tall fra Kreftregisteret (3). Det knytter seg noe usikkerhet til andelen respondere på kjemoradioterapi som dermed vil være kandidater til å motta osimertinib for den aktuelle indikasjonen. Den medisinske fageksperten anslår at det er færre enn 20 pasienter i året, men påpeker at de mangler gode tall for pasientantall. DMP legger derfor AstraZeneca sitt estimat på 13 pasienter til grunn.

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	19-12-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-10-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	12-02-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken*	03-03-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	05-03-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-03-2025
Rapport ferdigstilt	05-05-2025
Total tid hos DMP ¹	82 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	2 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	80 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	19 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	21 dager

*Det ble kun rekruttert en medisinsk fagekspert. En ytterligere medisinsk fagekspert ble forsøkt rekruttert, men var ikke på plass i tide til avslutning av saken.

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 15. mai 2025

ID2024_053: Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-operabel NSCLC der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 05.05.2025 samt godkjent SPC for osimertinib (Tagrisso). Metodevurderingen er uten helseøkonomisk analyse. DMP har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av osimertinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjett-konsekvenser.

Godkjent indikasjon:

Tagrisso som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektérbar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoterapi.

Osimertinib er tidligere innført til følgende indikasjoner:

- ID2020_106: Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.
- ID2018_057: Behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.
- ID2018_005: Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft



Metodevurdering er bestilt til indikasjoner:

- ID2024_036: I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinje-behandling hos voksne med avansert NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

Ifølge metodevurderingen er osimertinib en tyrosinkinasehemmer (TKI) som virker ved å blokkere epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) og kan bremse eller stoppe veksten av lungekreft med EGFR-mutasjoner. EGFR-mutasjoner forekommer hos ca. 10% av pasienter med adenokarsinom i lungene.

Pasienter med lokalavansert inoperabel NSCLC tilbys behandles med platinabasert kjemoradioterapi. Etter kjemoradioterapi kan pasienter med EGFR-negativ NSCLC som ikke har progrediert tilbys behandling med immunterapi¹. Pasienter som har EGFR-positiv NSCLC og ikke har progresjon etter kjemoradioterapi blir fulgt videre med CT-kontroller uten behandling frem til eventuell progresjon. Ved progresjon til metastatisk setting er osimertinib indisert og innført.

Indikasjonen som vurderes vil medføre at pasienter med lokalavansert inoperabel EGFR-positiv NSCLC uten progresjon etter kjemoradioterapi vil kunne tilbys osimertinib uten å vente til sykdommen progredierer til metastatisk setting.

I LAURA-studien som metodevurderingen er basert på, ble det etter en median oppfølgingstid på 22 mnd. observert en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) i gruppen som fikk osimertinib sammenlignet med placebo. I studien fikk pasienter som progredierte på osimertinib tilbud om videre behandling med osimertinib dersom utprøver mente det ville gagne pasienten. I metodevurderingen utelukker den medisinske fageksperter ikke at det også kan være aktuelt med videre behandling etter progresjon for pasienter i norsk setting. Det er derfor usikkert om en innføring av den aktuelle indikasjonen vil føre til en fremskynding, og dermed erstatte bruk av osimertinib i metastatisk setting, eller om det vil føre til en forlenget behandling med osimertinib.

Pristilbud

AstraZeneca har 30.04.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
070512	Tagrisso 40mg, 30 stk tbl	70 431,60 NOK	
456795	Tagrisso 80mg, 30 stk tbl	70 431,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 856 918 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 80mg en gang daglig frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet i henhold til SPC. Månedskostnaden for osimertinib (Tagrisso) er [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Sykehusinnkjøp har for sammenlignings skyld beregnet legemiddelkostnad for behandling med immunterapi (Durvalumab ID2018_022) som er innført til tilsvarende indikasjon for pasienter uten EGFR/ALK-mutasjon.

¹ Durvalumab (Imfinzi) ble besluttet innført til denne pasientgruppen med PD-L1 > 1% d. 21.10.2019 (ID2018_022) <https://www.nyemetoder.no/metoder/durvalumab-imfinzi>



	Årskostnad maks-AUP	Årskostnad RHF-AUP
Durvalumab*	1 321 599 NOK	
Osimertinib	856 918 NOK	

*Dosering 1500mg hver 4. uke frem til progresjon, uakseptabel progresjon eller i maksimalt 12 mnd. i henhold til SPC.

Sammenligningen av legemiddelutgiftene tar ikke høyde for at durvalumab administreres intravenøst mens osimertinib er en tablett, og heller ikke at behandlingens lengde med durvalumab er begrenset til 12 mnd. mens det ikke er noen tidsmessig begrensning for osimertinib.

DMP har vurdert at absolutt prognosetap (APT) for aktuelle pasientgruppe er et sted mellom 9 og 13 QALYs.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett i femte budsjettåret dersom man legger til grunn at en innføring av osimertinib kommer i tillegg til allerede innført behandling i metastatisk setting. Det er lagt til grunn at ca. 13 pasienter pr. år er kandidater for den aktuelle indikasjon.

Pris	Budsjettkonsekvenser i 5. budsjettår
Maks AUP inkl. mva.	38 millioner NOK
Avtalepris mottatt 30.04.2025 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom osimertinib blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av osimertinib (Tagrisso) i andre land

Sverige: ingen informasjon.

Danmark: Under vurdering. Forventet dato for beslutning om anbefaling: 29. oktober 2025.²

Skottland (SMC): ingen informasjon.

England (NICE/NHS): Under vurdering. Forventet dato for publisering: 28.08.2025.³

Oppsummering

Hvis aktuell indikasjon innføres vil det medføre at pasienter med lokalavansert inoperabel EGFR-positiv NSCLC uten progresjon etter kjemoterapi vil kunne tilbys osimertinib uten å vente til sykdommen eventuelt progredierer til metastatisk setting.

Dersom osimertinib blir besluttet innført av Beslutningsforum 16.06.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

² <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/osimertinib-tagrisso-ikke-smacellet-lungekraeft-med-egfr-mutation-efter-kemoradioterapi>

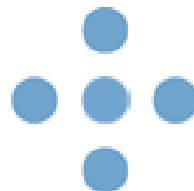
³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11232>



Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennum Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	30.04.2025	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.04.2025	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	30.04.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	15.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	15 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 5 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 113 – 2025 ID2025_013 Doksorubicin og trabektedin i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2025_013 Doksorubicin og trabektedin i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Doksorubicin og trabektedin innføres i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.
2. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2025_013 Doksorubicin og trabektedin i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2025_013 Doksorubicin og trabektedin i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, egnethetsvurderingen fra Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at doksorubicin og trabektedin innføres i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en kombinasjonsbehandling utenfor godkjent indikasjon for to legemidler som enkeltvis tidligere er besluttet innført til aktuell indikasjon i systemet for Nye metoder.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Lenke til [rapport](#)

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_013
Virkestoff	Doksorubicin og trabektedin
Virkningsmekanisme	Cytostatika
Regulatorisk status	Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon for to kjente virkestoff. Foreslått bruk (kombinasjonsbehandling av leiomyosarkom, en type bløtvevssarkom) har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa eller USA. Både doksorubicin og trabektedin har i mange år hatt MT i Europa for andre indikasjoner, og det finnes flere tilbydere på markedet. Doksorubicin brukes ofte i kombinasjon med andre cytostatika, og har bl.a. MT for avansert bløtvevssarkom¹. Trabektedin har også MT for avansert bløtvevssarkom, men i senere linjer².
Aktuell bruk	Kombinasjonsbehandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.
Mulig dosering	I studien det vises til i forslaget mottok pasientene i intervensjonsarmen 60 mg/m² doksorubicin intravenøst over 10–15 minutter, etterfulgt av 1,1 mg/m² trabektedin intravenøst over 3 timer, en gang hver tredje uke i opptil 6 sykluser. Behandling med trabektedin alene (1,1 mg/m²) ble fortsatt i opptil 17 sykluser hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Pegylert filgrastim (6 mg subkutant) ble gitt på dag 2 i hver syklus så lenge behandling med doksorubicin pågikk.
Forslag	Forslag om nasjonal metodevurdering
Innsendt av	Kjetil Boye, Oslo universitetssykehus
Bakgrunn	Leiomyosarkom er en type bløtvevssarkom som utvikles fra glatt muskulatur. Kreftformen kan oppstå i mange organsystemer, herunder spiserør, magesekk, tarm, urinveier, livmor og prostata, og kan opptre inni andre organer eller i bløtvev utenfor organer i ekstremiteter, bakre bukvegg, mage- og bekkenhule eller bryst- og bukvegg³. I Norge oppdages 40–50 nye tilfeller av leiomyosarkom hvert år³. Forslagsstiller anslår at metoden vil kunne være aktuell for 10-20 pasienter årlig i Norge. Sykdommen opptrer hovedsakelig hos voksne over 60 år, men forekommer også hos barn og yngre. Kreftformen er aggressiv med tendens til spredning og lokalt tilbakefall³. DMP (da Legemiddelverket) har i en tidligere metodevurdering estimert at

¹ [Preparatomtale doksorubicin](#)

² [Preparatomtale trabektedin](#)

³ Klepp, Olbjørn; Taksdal, Ingeborg: *leiomyosarkom* i *Store medisinske leksikon* på snl.no. Hentet 11. mars 2025 fra <https://snl.snl.no/leiomyosarkom>

	absolutt prognosetap for pasienter med avansert bløtvevssarkom behandlet med doksorubicin er om lag 17,5 QALY⁴. Det foreligger et Nasjonalt Handlingsprogram for behandling av sarkomer⁵. Ved metastatisk sykdom er kjemoterapieregimer basert på antrasykliner (doksorubicin) anbefalt førstelinjebehandling. Handlingsprogrammet lister opp flere aktuelle regimer i andre og senere linjer, deriblant trabektedin.
Begrunnelse i forslag	Forslagsstiller fremholder at behandlingsresultatene ved ikke-operabelt eller metastatisk leiomyosarkom i dag ikke er tilfredsstillende, og at den aktuelle metoden vil kunne bidra til bedre behandling av pasientgruppen.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder kombinasjonsbehandling med doksorubicin og trabektedin utenfor godkjent indikasjon for legemidlene. Aktuelle legemidler er godt kjent og har vært i bruk i mange år ved flere ulike neoplastiske tilstander. Behandling av leiomyosarkom er innenfor godkjent bruksområde for hvert av virkestoffene enkeltvis, da begge har markedsføringstillatelse for behandling av avansert bløtvevssarkom (trabektedin kun i senere linjer). DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelt tidligere metodevurderinger på området: - Det ble ikke identifisert noen tidligere gjennomførte nasjonale metodevurderinger innen leiomyosarkom, men det foreligger en tidligere metodevurdering ved bløtvevssarkom som omhandler doksorubicin i kombinasjon med olaratumab (ID2016_091, ikke innført, MT for olaratumab er siden trukket). - Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger internasjonalt eller relevante systematiske oversikter ble identifisert. - To fullførte, kliniske studier av doksorubicin i kombinasjon med trabektedin ble identifisert, hvorav den ene er Fase III-studien forslagsstiller viser til (NCT02997358)⁶, og den andre er en enarmet, Fase II-studie fra samme forskningsmiljø (NCT02131480). DMP mener at studien forslagsstiller viser til fremstår som den mest relevante kilden for å informere om forventet nytte av kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med dagens behandling. Studien er en multisenter, åpen, randomisert, kontrollert, Fase III-studie av pasienter med tidligere ubehandlet, lokalavansert eller metastatisk leiomyosarkom (n=150), behandlet med enten doksorubicin i kombinasjon med trabektedin eller doksorubicin alene. Studien ble gjennomført i Frankrike. Det primære endepunktet var PFS vurdert av blindet uavhengig komité. Sekundære endepunkter inkluderte totaloverlevelse, sykdomskontroll, respons,

⁴ Nye metoder [ID2016_091](#)

⁵ Helsedirektoratet (2018-04-10T00:00). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 15. januar 2025, lest 13. mars 2025). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/sarkomer-handlingsprogram>

⁶ Pautier P, et al. Doxorubicin-Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. N Engl J Med. 2024;391(9):789-799. doi: 10.1056/NEJMoa2403394 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39231341/>

	responsvarighet og sikkerhet. Pasienter i doksorubicinarmen kunne motta påfølgende behandling med trabektedin. Totalt fikk 59 % av pasientene i komparatorarmen trabektedin i andre (37 %) eller senere linjer. Hovedresultater etter en median oppfølgingstid på 55 måneder: - Median PFS var 12 måneder (95% KI: 10-16) i intervensjonsarmen, sammenlignet med 6 måneder (95% KI: 4-7) i komparatorarmen. HR 0,37 (95% KI: 0,26-0,53). - PFS ved 2 år var 30 % (95% KI: 21-42) mot 3 % (95 % KI: 1-9) i hhv intervensjons- og komparatorarmen. - Median OS var 33 måneder (95% KI: 26-48) mot 24 måneder (95% KI: 19-31) i hhv. intervensjons- og komparatorarmen. HR 0,65 (95% KI 0,44-0,95). - Totaloverlevelsen ved 2 år var 68 % (95% KI: 57-78) mot 49 % (95% KI: 38-60). - Flere pasienter i intervensjons- enn i komparatorarmen fikk mulighet for kirurgisk reseksjon etter kjemoterapi (20% vs. 8 %). - Bivirkninger grad 3 eller 4 forekom hyppigere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen (97 % vs. 56 %, $p<0,001$). Kombinasjonsbehandlingen førte til høyere forekomst av bivirkninger, inkludert benmargssuppresjon og levertoksisitet.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 21. mai 2025

ID2025_013: Doksorubicin og trabektedin i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 28.04.2025 der følgende oppdrag ble bestilt:

Doksorubicin og trabektedin i kombinasjon til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.

Beslutning: Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Det vises dessuten til forslag fra kliniker fra OUS datert 29.01.25 og egnethetsvurdering fra DMP.

Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon for to kjente virkestoff. Foreslått bruk har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa eller USA.

Både doksorubicin og trabektedin har hatt MT i Europa i mange år for andre indikasjoner, og det finnes flere tilbydere på markedet. Behandling av leiomyosarkom er innenfor godkjent bruksområde for hvert av virkestoffene enkeltvis, da begge har markedsføringstillatelse for behandling av avansert bløtvevs-sarkom. Siden patentet for trabektidin er utløpt er det ikke forventet at det vil bli søkt om MT for aktuelle indikasjon.

Ifølge egnethetsvurderingen er leiomyosarkom en type bløtvevssarkom som utvikles fra glatt muskulatur. Sykdommen opptrer hovedsakelig hos voksne over 60 år, men forekommer også hos barn og yngre. Metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom er ikke-kurabel og pasientene har relativt kort forventet levetid. Behandling som tilbys har symptomlindrende og livsforlengende hensikt.

I forslaget fra klinikerne angis doksorubicin intravenøst hver 3. uke som standard behandling i 1. linje for aktuelle pasientgruppe, eventuelt i kombinasjon med dakarbazin. Trabektedin gis i dag som



monoterapi i andre linje eller senere. I studien¹ der henvises til i klinikerforslaget er kombinasjonsbehandling med doksorubicin og trabektedin etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med trabektedin vist å gi bedre progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse sammenlignet doksorubicin monoterapi.

Hvis kombinasjonsbehandling med doksorubicin og trabektedin innføres vil det ifølge klinikerforslaget erstatte dagens tilbud som er sekvensiell behandling med doksorubicin og trabektedin.

Pristilbud

Det finnes generisk konkurranse for både doksorubicin og trabektedin. I onkologianskaffelsen 2407gj for ikke patenterte legemidler med avtaleperiode 01.10.2024 – 30.09.2026 er det mottatt følgende tilbud på trabektedin og doksorubicin:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
376968	Trabectedin hgl, 0,25mg	6 078,70 NOK	
438555	Trabectedin hgl, 1 mg	22 770,80 NOK	
062481	Doxorubicin inj 2mg/ml, 25ml	580,50 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 802 005 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering som anvendt i studien doksorubicin 60 mg/m² og 1,1 mg/m² trabektedin hver tredje uke i 6 sykluser, etterfulgt av monoterapi trabektedin (1,1 mg/m²) i opptil 17 sykluser hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Månedskostnaden for doksorubicin og trabektedin er [REDACTED] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av trabektedin og doksorubicin til aktuell indikasjon.

Behandling med trabektedin og doksorubicin hver for seg er imidlertid en etablert behandling i klinisk praksis, og inntreden av generisk konkurranse har ført til lavere legemiddelpriser for behandling med trabektedin enn tidligere.

DMP har tidligere estimert at absolutt prognosetap (APT) for pasienter med avansert bløtvevssarkom behandlet med doksorubicin er om lag 17.5 QALY²

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. Klinikeren estimerer 10-20 pasienter årlig i det innsendte forslaget.

Dersom 10-20 pasienter blir behandlet med doksorubicin og trabektedin til aktuelle indikasjon, innebærer dette årlige legemiddelutgifter på om lag [REDACTED] NOK RHF AUP det første behandlingsåret.

De reelle budsjettkonsekvenser vil trolig være mindre ettersom pasientene allerede tilbys behandling med doksorubicin og trabektedin sekvensielt i henholdsvis 1. og 2. behandlingslinje. Utgiftene til

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39231341/>

² <https://www.nyemetoder.no/4ab499/siteassets/documents/rapporter/olaratumab-hurtig-metodevurdering.pdf>



trabektedin kan trolig øke litt sammenlignet med dagens utgifter grunnet mulig lengere behandlingsvarighet med trabektedin i 1. linje.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom doksorubicin og trabektedin blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av trabektedin og doksorubicin i andre land

Sverige: ingen informasjon

Danmark: ingen informasjon

Skottland (SMC): ingen informasjon

England (NICE/NHS): ingen informasjon

Oppsummering

Dersom doksorubicin og trabektedin blir besluttet innført som kombinasjonsbehandling til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling. på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud

Eva Hennum Kolmos

Fagsjef

Medisinsk rådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 28.04.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	N.a.	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n.a.	
Aktuell indikasjon godkjent	n.a.	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	21.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 114 – 2025 ID2025_030 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av nivolumab (Opdivo) som monoterapi som adjuvant behandling, for behandling av operabel ikke- småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD L1 ekspresjon ≥ 1 %

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2025_030 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av nivolumab (Opdivo) som monoterapi som adjuvant behandling, for behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD L1 ekspresjon ≥ 1 %

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

1. Nivolumab (Opdivo) innføres i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av nivolumab (Opdivo) som monoterapi som adjuvant behandling, for behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD L1 ekspresjon ≥ 1 %.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Oslo 06.06.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2025_030 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av nivolumab (Opdivo) som monoterapi som adjuvant behandling, for behandling av operabel ikke- småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD L1 ekspresjon ≥ 1 %

Notat

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

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

Dato: 05.06.2025

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

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

ID2025_030 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling, etterfulgt av nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter hvor tumorer har PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at nivolumab (Opdivo) innføres i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling, etterfulgt av nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter hvor tumorer har PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse av en kombinasjonsbehandling som tidligere er besluttet innført i systemet for Nye metoder og som inngår i forenklet ordning for innføring av PD-(L)1 legemidler.

Vedlegg og lenker:

1. Logg

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 20. mai 2025

ID2025_030: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av Nivolumab (Opdivo) som monoterapi som adjuvant behandling, til behandling av operabel ikke småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD L1 ekspresjon $\geq 1\%$.

Bakgrunn

Det vises til møte i Beslutningsforum 11.12.2023 der det ble besluttet innført en forenklet ordning for innføring av PD-(L)1 legemidler der disse brukes i monoterapi eller i kombinasjon med generika, biotilsvarende legemidler eller rimelig kjemoterapi.

Bristol Myers Squibb, leverandør av nivolumab, har meldt inn legemiddelet i ordningen 19.12.2023.

Bestillerforum gav 28.04.2025 oppdrag om kun prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen.

Godkjent indikasjon:

OPDIVO i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av OPDIVO som monoterapi som adjuvant behandling, er indisert for behandling av operabel ikke småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD L1 ekspresjon $\geq 1\%$ (se pkt. 5.1 for utvelgelseskriterier).

Andre legemidler innført til overlappende indikasjon:

- ID2023_091: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling til voksne pasienter med operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall. Besluttet innført d.28.04.2025 med vilkår til pasienter med PD-L1 uttrykk $<1\%$ uten påviste genforandringer i EGFR eller ALK.
- ID2024_059: Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av durvalumab som monoterapi som adjuvant behandling,



til behandling av voksne med resektabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall og ingen kjente EGFR mutasjoner eller ALK-rearrangering. Innført 28.04.2025.

Opdivo er tidligere innført til behandling av NSCLC for følgende indikasjoner:

- ID2019_022: Behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (av typen plateepitelkarsinom og av typen ikke-plateepitelkarsinom) som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.
- ID2016_075: Behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Bruk etter førstelinjebehandling.
- ID2022_071: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne med resektabel stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Pristilbud

BMS har 06.05.2025 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
539385	Opdivo inf.kons. 40 mg	5 607,50 NOK	
579240	Opdivo inf.kons. 100 mg	13 957,40 NOK	
431162	Opdivo inf.kons. 120 mg	16 741,70 NOK	
479954	Opdivo inf.kons. 240 mg	33 447,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDAKTERT] med tilbudt RHF-AUP og 872 086 NOK med maks AUP det første behandlingsåret. Månedskostnaden for Opdivo er [REDAKTERT] RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 360mg nivolumab intravenøst i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser neoadjuvant, etterfulgt av nivolumab 480mg i monoterapi hver 4. uke inntil sykdomsprogresjon, tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i opptil 13 sykluser i henhold til SPC.

Hele forløpet med perioperativ (neoadjuvant og adjuvant) behandling med nivolumab strekker seg over lengere tid enn 1 år. Kostnaden for nivolumab for hele behandlingen blir [REDAKTERT] med tilbudt RHF-AUP. Kostnadene til platinabasert kjemoterapi er i denne sammenhengen ubetydelige, og er ikke inkludert.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab til aktuell indikasjon, men beregning av årskostnader viser at kostnadene ligger innenfor det pristak som ble fastsatt av Beslutningsforum 11.12.2023.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. Anmodningen angir at om lag 45 pasienter årlig vil være aktuelle for behandlingen.

Dersom 45 pasienter blir behandlet med nivolumab til aktuelle indikasjon, innebærer dette legemiddelutgifter det første året på om lag [REDAKTERT] RHF-AUP og om lag [REDAKTERT] RHF-AUP



fra år 2 med utgangspunkt i en behandlingsvarighet på 13 sykluser nivolumab postoperativt i henhold til SPC.

De reelle budsjettkonsekvenser blir trolig minimale da de aktuelle pasientene allerede har tilbud om behandling med andre innførte PD-L1 hemmere med delvis overlappende indikasjon.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra samme dato.

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opivo) i andre land

Sverige: ingen informasjon

Danmark: ingen informasjon.

Skottland (SMC): ingen informasjon

England (NICE/NHS): ingen informasjon

Oppsummering

Nivolumab inngår i ordningen for forenklet innføring av PD-(L)1 legemidler. BMS har tilbudt en pris som medfører at årskostnadene for den aktuelle metoden ligger innenfor det forhåndsbestemte pristaket fastsatt av Beslutningsforum.

Dersom nivolumab blir besluttet innført i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neo-adjuvant behandling, etterfulgt av nivolumab som monoterapi som adjuvant behandling, til behandling av operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD-L1 ekspresjon ≥ 1 % på møte i Beslutningsforum 16.06.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra 16.06.2025.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennum Kolmos
Medisinsk rådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 28.04.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	05.05.2025	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	16.05.2025	
Aktuell indikasjon godkjent	15.05.2025	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.05.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	



Møtedato: 16.06.2025

Vår ref.:
25/00029

Saksbehandler/dir.tlf.:
Sjur Aulesjord Olsen / 98 42 14 82

Sak 115 – 2025 Eventuelt