



# Beslutningsforum for nye metoder

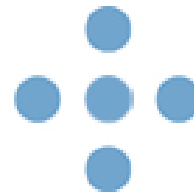
## Innkalling og saksdokumenter

Dato: 19.06.2023

Kl.: 09.00 – 10:30

Sted: Radisson Blu Airport Hotel Gardermoen / Teams

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



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

Deres ref.

Vår ref.:  
23/00030

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

Sted/Dato:  
Oslo, 09. juni 2023

## **Møte i Beslutningsforum for nye metoder 19. juni 2023 - Innkalling**

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

**Mandag 19. juni 2023 klokka 09:00 – 10:30**  
**Møtested: Radisson Blu Airport Hotel Gardermoen / Teams**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

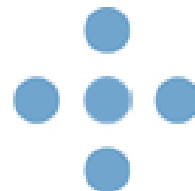
## Vedlegg

**Postadresse:**  
Helse Vest RHF  
Postboks 303 Forus  
4066 Stavanger

**Elektronisk adresse:**  
[post@helse-vest.no](mailto:post@helse-vest.no)  
[www.helse-vest.no](http://www.helse-vest.no)

**Besøksadresse:**  
Nådlandskroken 11  
Stavanger

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



Møtedato: 19.06.2023

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

## Sak 071–2023      Godkjenning av innkalling og saksliste

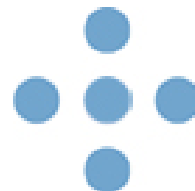
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 19. juni 2023.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 071-2023	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 072-2023	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. mai 2023
Sak 073-2023	ID2020_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer, eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt
Sak 074-2023	ID2021_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum
Sak 075-2023	ID2020_008 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA 1/2 mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel
Sak 076-2023	ID2021_107 Amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon etter at platinabasert behandling har mislyktes
Sak 077-2023	ID2020_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom
Sak 078-2023	ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)
Sak 079-2023	ID2021_078 Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere

	systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom - revurdering
Sak 080-2023	ID2022_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel
Sak 081-2023	ID2020_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre
Sak 082-2023	ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – ny pris
Sak 083-2023	ID2017_101 Emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-1-infeksjon
Sak 084-2023	Nye metoder sin strategi. Til drøfting
Sak 085-2023	Eventuelt

Oslo, 09. juni 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## **Sak 072- 2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 22. mai 2023**

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. mai 2023 til godkjenning.

### **Forslag til beslutning:**

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. mai 2023 godkjennes.

Oslo, 09. juni 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

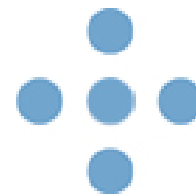
Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 22. mai 2023

# Protokoll – (godkjent)

Vår ref.:  
23/00030

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

Sted/Dato:  
Oslo, 19.06.2023



<b>Møtetype:</b>	Beslutningsforum for nye metoder
<b>Møtedato:</b>	22. mai 2023 klokka 09:00 – 10:30
<b>Møtested:</b>	Teams

## Tilstede

<b>Navn:</b>	
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Marit Lind	konstituert adm. direktør, Helse Nord RHF
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
<i>Observatører:</i>	
Olav V. Slåttebrekk	Assisterende helsedirektør (observatør)
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
<i>Sekretariatet:</i>	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for nye metoder
Michael Vester	spesialrådgiver, Sekretariatet for nye metoder
Mirjam Helene Pletanek Klingenberg	kommunikasjonsrådgiver, Helse Vest RHF
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Bjørn Egil Vikse	fagdirektør, Helse Vest RHF
Ulrich Spreng	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Björn Gustafsson	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Asbjørn Mack	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Karianne Johansen	spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF

## Forfall

<b>Navn:</b>	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Jan Frich, områdedirektør, Folkehelseinstituttet

## **Sak 054-2023 Godkjenning av innkalling og saksliste**

### Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

## **Sak 055-2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 24. april 2023**

### Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. april 2023 godkjennes.

**Sak 056-2023 ID2019\_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer**

### Beslutning:

Saken utsettes.

**Sak 057-2023 ID2020\_087 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi**

### Beslutning:

Saken utsettes.

**Sak 058-2023 ID2021\_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer**

### Beslutning:

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

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

1. Enfortumab vedotin (Padcev) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- (PD-1) eller programmert celledød-ligand 1(PD-L1)-hemmer.
2. Det er ikke dokumentert at prisen på legemidlet står i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

### **Sak 059-2023 ID2018\_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon**

#### Beslutning:

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

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

1. Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon innføres til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon.
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.



**Sak 060-2023 ID2020\_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)**

Beslutning:

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

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

1. Durvalumab (Imfinzi) innføres ikke i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

**Sak 061-2023 ID2020\_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET- (REarranged during Transfection) fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer – revurdering**

Beslutning:

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

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

1. Pralsetinib (Gavreto) innføres til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

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 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

### **Sak 062-2023 ID2021\_021 Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne**

#### Beslutning:

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

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

Indikasjonen er utvidet under saksbehandlingen til også å inkludere barn og ungdom og beslutningen omfatter derfor både voksne, ungdom og barn over 6 år.

1. Pitolisant (Wakix) innføres til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne, ungdom og barn fra 6 år.
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.

### **Sak 063-2023 ID2019\_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer**

#### Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av

beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Angiotensin II (Giapreza) innføres til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.
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 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

**Sak 064-2023 ID2021\_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggshandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak**

Beslutning:

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

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

1. Mepolizumab (Nucala) innføres som tilleggshandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.
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.

## **Sak 065-2023 ID2017\_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali**

### Beslutning:

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

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

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

## **Sak 066-2023 ID2021\_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling - ny pris**

### Beslutning:

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

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

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

2. Prisen på kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

## **Sak 067-2023 ID2021\_100 Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned – revurdering**

### Beslutning:

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

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

1. Eptinezumab (Vyepti) innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk migrene med følgende vilkår:
  - **Kronisk migrene:** minst 15 hodepinedager hver måned, hvorav minst 8 dager er migrenedager, over en periode på mer enn 3 måneder
  - Hvis legen opplyser at pasienten har hatt medikamentoverforbrukshodepine (MOH), skal det dokumenteres i journal at det er gjennomført medikamentavvenning
  - Behandlingen kan kun forskrives av spesialist i nevrologi ved offentlig sykehus
  - **Krav til tidligere behandling:**
    - Forebyggende behandling fra minst tre legemiddelklasser skal være forsøkt, se aktuelle legemiddelklasser nedenfor
    - Tidligere behandling med minst to subkutane CGRP-hemmere skal være forsøkt enten:
      - erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) eller galkanezumab (Emgality)

\* Forebyggende behandling skal være forsøkt. Legemidlene må omfattes av listen under, og være fra minst tre av de aktuelle legemiddelklassene. Det kan *bare* gjøre unntak *hvis det er tungtveiende* medisinske hensyn til *at minst tre ikke kan forsøkes*. Legen må da ta stilling til og begrunne minst ett legemiddel fra alle åtte legemiddelklassene under.

### Aktuelle legemiddelklasser:

- Betablokker med ATC-kode C07AB02 (metoprolol), C07AB03 (atenolol) eller C07AA05 (propranolol)
- Antiepileptika med ATC-kode N03AG01 (valproat) eller N03AX11 (topiramet)
- Angiotensin II-reseptorantagonist med ATC-kode C09CA06 eller C09DA06 (kandesartan)

- ACE-hemmer med ATC-kode C09AA03 eller C09BA03 (lisinopril)
  - Kalsiumkanalblokker med ATC-kode N07CA03 (flunarizin)
  - Antidepressiva med ATC-kode N06AA09 (amitriptylin) eller N06AX16 (venlafaksin)
  - Sentraltvirkende antiadrenergikum med ATC-kode N02CX02 eller C02AC01 (klonidin)
  - Perifert virkende muskelrelakserende med ATC-kode M03AX01 (botulinumtoksin A)
- Behandlingen skal dokumenteres i hodepinedagbok og evalueres etter 12 uker. Pasienter som ikke opplever effekt, skal ikke lenger ha behandlingen.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
  3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

**Sak 068-2023 ID2015\_010 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av Waldenströms makroglobulinemi – ny pris**

**ID2019\_016 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi - ny pris**

**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**

**ID2020\_033 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon- ny pris**

**ID2014\_001 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL)- ny pris**

Beslutning:

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

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

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke
  - som monoterapi til behandling av Waldenströms makroglobulinemi
  - som kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi
  - 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)
  - som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon
  - til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom
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.

## **Sak 069-2023 ID2023\_063 - 071 Legemidler til behandling av sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering**

### Beslutning:

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

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

1. Trientindihydroklorid (Trientine Tillomed) innføres til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn >5 år som ikke tåler D-penicillaminbehandling.

Hydrokortison (Lilinorm) innføres til behandling av pasienter med binyrebarkinsuffisiens som ikke kan få forskrevet hydrokortison med modifisert frisetting, eller som krever ekstra hormoner fra binyrebarken på grunn av stress eller ekstra anstrengelse.

Interferon gamma (Imukin) innføres ved kronisk granulomatøs sykdom (CGD).

Riluzol mikstur innføres ved amyotrofisk lateralsklerose (ALS).

Metyrapon (Metycor) innføres som diagnostisk test av ACTH-mangel og ved differensialdiagnostisering av ACTH-avhengig Cushings syndrom og til behandling av pasienter med endogent Cushings syndrom.

Sapropterin (Kuvan og generika) innføres til behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med fenylketonuri (PKU) som har vist respons på slik behandling, og for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med mangel på tetrahydrobiopterin (BH4) som har vist respons på slik behandling.

Ikatibant (Firazyr og generika) innføres til symptomatisk behandling av akutte anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne, ungdom og barn >2 år med mangel på C1-esteraseinhibitor.

Pirfenidon (Esbriet og generika) innføres til behandling av idiopatisk lungefibrose (ILF) hos voksne.

Tolvaptan (Jinarc og generika) innføres til å bremse utvikling av cyster og nyreinsuffisiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD). Behandling initieres ved kronisk nyresykdom (CKD) stadium 1-4 hos pasienter med tegn på raskt progredierende sykdom.

2. Det forutsettes samme prisnivå som den prisen som er grunnlaget for beslutningene.
3. Behandlingene kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

## **Sak 070-2023 Eventuelt**

Kort orientering om status.



Oslo 19. juni 2023

---

Inger Cathrine Bryne  
Helse Vest RHF

---

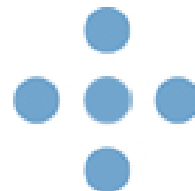
Stig A. Slørdahl  
Helse Midt-Norge RHF

---

Terje Rootwelt  
Helse Sør-Øst RHF

---

Marit Lind  
Helse Nord RHF



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

**Sak 073 – 2023 ID2020\_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer, eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt**

*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\_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer, eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt.

### **Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:**

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

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

1. Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A, atidarsagene autotemcel (Libmeldy) innføres til behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes med bialleliske mutasjoner i arylsulfatase A-genet (ARSA) som leder til redusert ARSA-enzymaktivitet hos:
  - barn med sen-infantil form som ikke har begynt å utvikle symptomer
  - barn med tidlig-juvenil form, som ikke har begynt å utvikle symptomer
  - barn med tidlig-juvenil form, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, men som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og hvor kognitiv degenerasjon ikke har begynt
2. Sykdommens er svært alvorlig og svært sjelden. Det vil være svært få aktuelle pasienter per år som vil kunne være aktuelle for behandlingen, derfor sentraliseres behandlingen til et senter i Norden, i henhold til avtale.
3. Oppstart av behandling med atidarsagene autotemcel (Libmeldy) skal gjøres i henhold til avtalt behandlingsprosedyre mellom Oslo Universitetssykehus HF (OUS) og aktuelt behandlingssenter i Norden, Sverige.
4. Det vil være viktig å få etablert nyfødtscreening for metakromatisk leukodystrofi, dersom Libmeldy besluttes innført.
5. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er knyttet til avtalen og grunnlaget for denne beslutningen.

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

*Vedlegg: Notat angående ID2020\_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer, eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt.*

# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

**ID2020\_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer, eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A, atidarsagene autotemcel (Libmeldy) innføres til behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes med bialleliske mutasjoner i arylsulfatase A-genet (ARSA) som leder til redusert ARSA-enzymaktivitet hos:

- barn med sen-infantil form som ikke har begynt å utvikle symptomer
- barn med tidlig-juvenil form, som ikke har begynt å utvikle symptomer
- barn med tidlig-juvenil form, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, men som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og hvor kognitiv degenerasjon ikke har begynt

Sykdommens er svært alvorlig og svært sjelden. Det vil være svært få aktuelle pasienter per år som vil kunne være aktuelle for behandlingen, derfor sentraliseres behandlingen til et senter i Norden, i henhold til avtale.

Oppstart av behandling med atidarsagene autotemcel (Libmeldy) skal gjøres i henhold til avtalt behandlingsprosedyre mellom Oslo Universitetssykehus HF (OUS) og aktuelt behandlingssenter i Norden, Sverige.

Det vil være viktig å få etablert nyfødtscreening for metakromatisk leukodystrofi, dersom Libmeldy besluttes innført.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er knyttet til avtalen og 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 vurdering av et nytt legemiddel. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har i henhold til bestilling for ID2020\_045 gjennomført en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) av genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA-enzymaktivitet.

Det er gjennomført en felles metodevurdering gjennom FINOSE, et samarbeid mellom det finske legemiddelverket (FIMEA), Legemiddelverket i Norge og det svenske Tandvårds- og läkemelsesförmånsverket (TLV). I tillegg har Legemiddelverket i Norge utarbeidet en norsk del. Metodevurderingen har sett på de tre undergruppene av affiserte barn som er innenfor markedsføringstillatelsen til Libmeldy, i henhold til godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra firma, Orchard Therapeutics.

Saken har vært til orientering i Beslutningsforum 26.4.2021, sak 049B-2021: *Initiativ om felles nordisk forhandling for legemiddelet Libmeldy til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn*. Beslutningsforum ble 26.06.2022 sak 085-2022 ytterligere oppdatert på status på forhandlingene: *Forhandlinger for Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi*.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen arbeidet videre med avtalen og utarbeidet et prisnotat.

Det har vært dialog med fagmiljø ved Oslo Universitetssykehus HF for å avklare behov for faginnspill, behov for å etablere behandlingsprosedyre med aktuelt behandlingssenter i Norden, (Sverige), samt søknad om utvidelse/endring av nyfødtscreeningprogrammet til å omfatte MLD.

For å sikre lik håndtering i Sverige vil NT-rådet (Nasjonelt ordnat införande av nya läkemedel) opprette et nasjonalt behandlingsråd med representanter fra helseregionene og medisinske eksperter. Behandlingsrådet skal vurdere når behandling med Libmeldy er egnet og vil fungere som støtte til behandlende og ansvarlige leger. Det er invitert inn en norsk fagekspert for å delta i dette behandlingsrådet, for å sikre nordisk representasjon.

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

## Fra Legemiddelverkets [metodevurdering](#) og [FINOSE rapport](#)

### Om sykdommen

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) er en svært sjelden og svært alvorlig arvelig sykdom som gir tap av fysiske ferdigheter og mental evne. Pasienter med MLD har en feil i genet som lager enzymet arylsulfatase A (ARSA). Mangel på ARSA-enzymet fører til at toksiske mengder med sulfatider hoper seg opp i hjernen og nervesystemet, og forårsaker skade. Opphopningen medfører et progressivt tap av motoriske funksjoner og kognitive evner, etterfulgt av tidlig død. MLD deles normalt inn i tre former basert på genotype og ARSA-aktivitet, og er korrelert med i hvilken alder symptomer oppstår:

1. **sen-infantil MLD** (late-infantil MLD) – *symptom debut før 30 måneders alder*
2. **juvenil MLD** (juvenile MLD) - *tidlig juvenil, symptom debut mellom 30 måneder og 6 års alder, sen juvenil symptom debut mellom 7 og 16 år*
3. **voksen MLD** (adult MLD) – *symptom debut 17 år og eldre*

Libmeldy er kun godkjent til barn, og metodevurderingen har derfor kun sett på de pasientgruppene som er innenfor markedsføringstillatelsen (dvs. gruppe 1 og 2 ovenfor). Metodevurderingen inndeler disse videre inn med hensyn til om de har begynt å utvikle kliniske symptomer på sykdom. Dette er også i tråd med det godkjente bruksområdet for Libmeldy. De vurderte gruppene er:

**1. Barn med sen-infantil form** (late-infantil MLD), som ikke har begynt å utvikle symptomer (pre-symptomatisk sen-infantil **PS-LI**)

**2a. Barn med tidlig-juvenil form**, som ikke har begynt å utvikle symptomer (juvenile MLD) (pre-symptomatisk tidlig juvenil **PS-EJ**)

**2b. Barn med tidlig-juvenil form, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen**, men som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og hvor kognitiv degenerasjon ikke har begynt (tidlig symptomatisk tidlig juvenil, benevnt videre som **ES-EJ**)

### Alvorlighet og prognosetap

MLD er en svært sjelden og svært alvorlig sykdom, avhengig av type MLD. Ved sen-infantil type (**PS-LI**) får barnet symptomer i 1-2 års alderen og ved tidlig juvenil type (**PS-EJ** og **ES-EJ**) kommer symptomene før 7 års alder. Ved begge formene vil fysiske ferdigheter og mental evne svekkes over tid. Den sen-infantile typen **PS-LI** er den vanligste, den mest alvorlige og med raskest sykdomsforløp. Forventet levealder varierer, men ligger omtrent mellom 7-12 år ved sen-infantil (**PS-LI**) type. I Norge ser det ut til at pasientene lever noe lengre, muligens grunnet god støttebehandling. Beregning av alvorlighetsgrad er beheftet med stor grad av usikkerhet. Beregningene er gjort i innsendt modell fra Orchard, med forutsetningene i FINOSE sine scenarier. Ut ifra tilgjengelige kilder om dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på mellom 62-69 QALYs.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det er estimert at MLD har en forekomst på verdensbasis på 1 av 40 000 til 1 av 160 000. Ifølge Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser (Frambu) er det vanskelig å si noe eksakt om forekomsten, men internasjonale prevalenstall anslår at det i gjennomsnitt kan fødes 1 barn årlig med MLD i Norge. Dette bekreftes fra norske kliniske eksperter Legemiddelverket har snakket med i løpet av metodevurderingen, der en av disse beskriver at omtrent 15 pasienter lever med MLD i Norge i dag. Dette omfatter alle tre former av MLD.

Ifølge Frambu og internasjonale publikasjoner antas det at PS-LI-pasientene utgjør litt over halvparten av totalpopulasjonen med MLD, og med en jevn fordeling av den resterende andelen mellom juvenil- og voksenpopulasjonen. Dette stemmer godt overens med fordelingen av type MLD for de identifiserte pasientene i Norge.

Legemiddelverket skriver at det vil «muligens være 0,8 pasienter årlig til 1 pasient hvert andre år i Norge som er innenfor indikasjonen til Libmeldy. Tallet kan være opptil 1,5 hvert andre år, dersom de tidlig-symptomatiske pasientene diagnostiseres før de har mistet evnen til å gå, og kognitiv degenerasjon ennå ikke har oppstått». (...) «Oppsummert vil Libmeldy, ved fraværet av systematisk/tidlig screening, primært være aktuell for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen.»

### Diagnostikk:

Diagnose starter oftest lokalt i distrikt- og lokalsykehus, hvor pasienten deretter blir henvist til regional- eller universitetssykehus. Etter at symptomene begynner å vise seg og blir gjenkjent vil diagnosen normalt bli satt noen måneder etter første henvisning til barnelegen. Sikker diagnose stilles på bakgrunn av en kombinasjon av biokjemiske analyser og genetiske tester. Tidlig- og presymptomatisk diagnose er i dag kun mulig for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen. I Norge er det per i dag ikke innført nasjonalt program for nyfødtscreening for MLD.

I klinisk praksis vil det være utfordrende å identifisere og diagnostisere aktuelle pasienter tidsnok til at de kan behandles med Libmeldy. Behandlingen må helst gis før barnet har utviklet tegn eller symptomer på sykdommen, men kan også gis til barn med tidlige symptomer hvis symptomene ikke utvikler seg raskt. Uten systematisk/tidlig screening vil en pre-symptomatisk diagnose for pasientgruppene PS-LI og PS-EJ, i dag kun være mulig for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen. Selv om indikasjonen også omfatter tidlig symptomatiske pasienter (ES-EJ), er sykdomsbildet preget av rask progresjon, noe som kan innebære at pasienter på veien til en fastsatt diagnose allerede vil kunne ha progrediert forbi det smale behandlingstvinduet.

Med dette som utgangspunkt er det svært krevende å estimere antall aktuelle pasienter i Norge. Antallet kan være i området 1 barn hvert femte til hvert femtende år. Anslaget er svært usikkert siden det ikke er kjent hvor ofte MLD opptrer hos familier hvor ett barn allerede har fått diagnose. Under arbeidet med metodevurderingen fikk Legemiddelverket innspill på at det muligens kunne være [redacted] aktuell for behandling med Libmeldy.

### **Dagens behandling i norsk klinisk praksis**

Alle former for MLD blir i dag behandlet med dagens beste støttebehandling, da ingen sykdomskorrigerende behandling er tilgjengelig. Støttebehandlingen er en multidisiplinær tilnærming med spesiell oppmerksomhet knyttet til fysioterapi, spastisitet, ernæring, tale og smerte, samt fokus på den mentale helsen til pasienter og pårørende med leukodystrofier. Behandlingen av pasientgruppen er ikke sentralisert, begrunnet med mangel på sykdomskorrigerende behandling. På bakgrunn av det svært lave pasientantallet, mangel på kausal behandling og stor geografisk spredning, er det opparbeidet begrenset erfaring med sykdommer som MLD blant barneleger generelt i Norge.

### **Innføring av nyfødtscreening**

Tidlig/systematisk screening med påfølgende pre-symptomatisk behandling ansees som det viktigste tiltaket for å unngå varig tap av motoriske og kognitive evner, dersom Libmeldy besluttes innført.

Nyfødtscreeningen er organisert som en nasjonal tjeneste i spesialisthelsetjenesten. Etablering og drift av nasjonale tjenester er regulert i egen forskrift og veileder. Nyfødtscreeningprogrammet er særskilt regulert gjennom bioteknologiloven og forskrift om genetisk masseundersøkelse av nyfødte. Forskriften gjør unntak fra krav i bioteknologiloven som vanligvis gjelder for

presymptomatiske genetiske undersøkelser, f.eks. krav om skriftlig samtykke og genetisk veiledning. Hvilke sykdommer nyfødte screenes for, er regulert i forskriften, og eventuell utvidelse av tilbudet til testing for flere tilstander kan bare gjøres etter en forskriftsendring. Beslutning om utvidelse av nyfødtscreeningprogrammet til å omfatte testing for flere sykdommer tas av regjeringen gjennom behandling av forskriftsendring av [Forskrift om genetisk masseundersøkelse av nyfødte](#).

Helse Sør-Øst RHF v/Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer, Oslo universitetssykehus HF har orientert om at de arbeider med en søknad til Helsedirektoratet om utvidelse/ending av nyfødtscreeningprogrammet til å omfatte MLD.

### **Behandling med aktuelt legemiddel**

Libmeldy er en genterapi som inneholder en autolog CD34<sup>+</sup>-celle beriket populasjon som er laget spesielt for barnet fra barnets egne hematopoetiske stamceller (HSC). Stamceller samles inn fra barnets benmarg eller blod, og i et laboratorium blir det satt inn et fungerende gen som kan lage ARSA i cellene. Når barnet får Libmeldy, som er laget av disse endrede cellene, vil cellene begynne å lage ARSA som kan bryte ned sulfatidene i nervecellene og andre celler i barnets kropp. Dette kan bremse utviklingen av sykdommen. Libmeldy er en engangsbehandling.

### Indikasjon

Libmeldy er indisert for behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes av bialleliske mutasjoner i arylsulfatase A (ARSA)-genet som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktivitet:

- *hos barn med sene infantile eller tidlige juvenile former, uten kliniske manifestasjoner av sykdommen.*
- *hos barn med den tidlige juvenile formen, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, som fortsatt har evne til å gå selvstendig og før starten av kognitiv svikt.*

### Virkningsmekanisme

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) er en ex vivo genetisk modifisert autolog CD34<sup>+</sup> hematopoietisk stam- og progenitorcelle (HSPC) genterapi. Autologe CD34<sup>+</sup> HSPC-er samles inn fra pasientens benmarg (BM)-høsting eller fra mobilisert perifert blod (mPB) og blir transdusert med en lentiviral vektor (ARSA LVV), som setter inn én eller flere kopier av den humane ARSA komplementære deoksyribonukleinsyren (cDNA) i cellens genom, slik at genetisk modifiserte celler blir i stand til å uttrykke det funksjonelle ARSA-enzymet.

### Dosering

Libmeldy skal kun administreres én gang. Dosen er definert basert på pasientens vekt på infusjonstidspunktet. Behandlingen består av en enkelt dose for infusjon som inneholder en dispersjon av levedyktige CD34<sup>+</sup>-celler i en eller flere infusjonsposer. Minimum anbefalt dose av Libmeldy er  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg kroppsvekt.



Tabell 1. Tidslinjer i behandlingen med Libmeldy (Kilde: SPC).

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 2 måneder før infusjon med Libmeldy	Mobiliseringslegemidlet gis hvis Libmeldy er laget av blodstamceller	Å flytte blodstamceller fra barnets benmarg inn i blodstrømmen.
Omtrent 2 måneder før infusjon med Libmeldy	Blod eller benmarg samles inn, og autologe CD34+ celler blir isolert.	For å lage Libmeldy av og bruke den som erstatningsceller om nødvendig
5 dager før infusjon av Libmeldy	Et kondisjoneringslegemiddel gis i 3-4 dager på sykehus. Busulfan er det anbefalte kondisjoneringslegemidlet.	For å forberede barnets benmarg for behandling ved å ødelegge celler i benmargen slik at de kan bli erstattet med de endrede cellene i Libmeldy.
15-30 minutter før infusjon	Et antihistamin gis til pasienten	For å forhindre en allergisk reaksjon.
Start av infusjon med Libmeldy	Libmeldy gis som et drypp (infusjon) inn via sentralvenekateter. Dette vil finne sted på sykehus og vil ta mindre enn 30 minutter for hver infusjonspose. Antall poser vil variere i henhold til pasientens vekt på tidspunktet for infusjon. Behandlingen skal kun gis én gang.	Tilføye stamceller som inneholder ARSA-genet med en lentiviral vektor inn i barnets benmarg. De genetisk modifiserte cellene blir deretter i stand til å uttrykke det funksjonelle ARSA-enzymet.
Etter behandling med Libmeldy	Barnet vil bli liggende på sykehuset i omtrent 4–12 uker	For å komme seg igjen og overvåkes for å kontrollere om behandlingen til barnet fungerer og hjelpe hvis de får bivirkninger inntil legen er tilfreds med at det er trygt for barnet å forlate sykehuset.

### Bivirkninger

Behandling med Libmeldy blir innledet med HSCT gjennom benmarghøsting eller perifer blodmobilisering og myeloablativ kondisjonering (fortrinnsvis med busulfan). De vanligste bivirkningene ( $\geq 1/10$ ) forbundet med kondisjoneringsregime i studiene for Libmeldy var nøydropeni feber, nøydropeni, metabolsk acidose, oppkast, stomatitt, ovariesvikt, forstørret lever og venookklusiv leversykdom. Bivirkninger direkte forbundet med Libmeldy var tilstedeværelse av anti-ARSA-antistoffer (AAA). Alle pasientene i studien (100%) opplevde minst en bivirkning av grad 3 eller høyere, og bivirkningene var som oftest på grunn av kondisjoneringsregimet. På bakgrunn av kort oppfølgingstid og det lave pasientantallet i de kliniske studiene har risikoen for sjeldne bivirkninger og langtidsbivirkninger ikke nødvendigvis blitt fanget opp. Dette blir også trukket fram av klinikere Legemiddelverket har konferert med, som forteller at en maksimal eksponeringstid med Libmeldy på 7,5 år vil kunne være for kort til å fange opp bivirkninger/uønskede hendelser. For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for Libmeldy.

### **Administrasjon og behandling med Libmeldy – Behandling i utlandet**

Libmeldy skal administreres på et kvalifisert behandlingssenter med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) og kvalifisert for administrasjon og håndtering av pasienter behandlet med legemidlet.

Sykehusinnkjøp viser til orienteringssak i Beslutningsforum 21.4.2021, sak 049B-2021, om Sak 90-21 i Interregionalt fagdirektørmøte 8. april 2021: «Initiativ om felles nordisk forhandling for legemiddelet Libmeldy til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arysulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn». Gjennom den felles nordiske forhandlingen har det blitt åpnet for et nordisk behandlingssenter, dette er lagt til Skånes universitetssykehus, Lund (Sverige).

### **Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat**

Dokumentasjonen av effekt og sikkerhet for Libmeldy til behandlingen av pasienter med PS-LI-, PS-EJ- og ES-EJ er basert på to en-armede studier (fase I/II og fase II) og ulike tilgangsprogram

(CUP - compassionate use program, HE – Hospital exceptions). Alle studiene er gjennomført uten kontrollgruppe. Til sammen 29 barn har fått behandling med Libmeldy og av disse inngikk 25 av pasientene i analysene av effekt i søknaden om markedsføringstillatelse og er omfattet av den endelige indikasjonsordlyden. Av disse 25 pasientene var 15 pasienter PS-LI, 5 var PS-EJ og 5 var ES-EJ. Gjennomsnittsalderen ved evaluering av inklusjonskriteriene var 12 måneder for de sen-infantile (**PS-LI**) pasientene, og 66 måneder (5,5 år) for de tidlig juvenile (**PS-EJ og ES-EJ**) pasientene. Studieresultater for behandling med Libmeldy med en median oppfølgingstid på 3,16 år er publisert i Lancet 2022<sup>1</sup>.

Orchard har i samarbeid med det behandlende sykehus i studiene av Libmeldy (Ospedale San Raffaele i Milano, Italia) gjennomført en annen studie med ubehandlede MLD-pasienter, NHx TIGET studie 204949, med hensikt å kunne sammenligne effekten av Libmeldy med det naturlige sykdomsforløpet for MLD. Alder- og sykdomsvariantmatched data inkluderte 19 sen-infantile og 12 tidlig-juvenile pasienter i NHx-studien. Alle pasientene i denne studien var symptomatiske MLD-pasienter og følgelig uegnet til å motta behandling med Libmeldy. Blant de 19 pasientene inkludert i denne studien var 11 av disse eldre, ubehandlede søsken av pasienter som mottok behandling med Libmeldy i en av de kliniske studiene eller tilgangsprogrammene. Det ble gjort egne analyser hvor man sammenlignet matchede data mellom behandlede og ubehandlede søskenpar.

Endepunktene som ble vurdert som til sammen utgjør primæreffekt målet, to år etter behandling var:

- grovmotorisk funksjon «gross motor function measure (GMFM<sup>2</sup>) og
- enzymatisk ASRA-aktivitet i blodceller «peripheral blood mononuclear cells» (PBMC)

Resultatene fra de to en-armede studiene og andre ulike tilgangsprogram, viser at majoriteten av pasientene forblir i live og ikke utvikler alvorlige symptomer av MLD i løpet av studieperioden. Alle pasientene med **PS-LI**, som ble behandlet med Libmeldy, var i live ved tidspunktet for analysene etter median 3,5 år oppfølging, mens i den ubehandlede gruppen døde majoriteten av pasientene ved alder 4-6 år. Alle ubehandlede søsken til de behandlede **PS-LI**-pasientene hadde dødd før de fylte syv år. Alle **PS-LI**-pasientene som ble behandlet med Libmeldy hadde høyere GMFC-MLD-skår sammenlignet med de ubehandlede pasientene ved samme alderstidspunkt. Resultatene var mindre tydelig for pasientene med den tidlig-juvenile formen, hovedsakelig grunnet kort oppfølgingstid og et svært lavt pasientantall

Nytten var størst hos barna som enda ikke hadde utviklet symptomer da de fikk Libmeldy, mens det ikke så ut til å gi noen nytte hos barna som ikke lenger kunne gå eller som hadde begynt å tape mentale evner da de fikk Libmeldy. Barna med sen-infantil type (**PS-LI**) var uten symptomer da de fikk Libmeldy, og alle var fortsatt i live ved slutten av studien (etter median 3,5 år, maksimalt 7,5 år). En annen studie har vist at uten behandling dør mange med sen-infantil type i 4 – 6 års alder. Nesten halvparten av barna bevarte normale fysiske ferdigheter etter behandlingen, og det er ikke vanlig ved ubehandlet sen-infantil (**PS-LI**) MLD. Nyten av Libmeldy var mindre tydelig og mer variabel hos pasienter med tidlig juvenil type som hadde begynt å få symptomer (**ES-EJ**).

Dokumentasjonen viser at Libmeldy har effekt på viktige symptomer ved MLD i det tidsrommet som er studert, maksimalt 7,5 år. Dette er svært kort tid for en engangsbehandling som gis til små barn og som er forventet å virke i lang tid. FINOSE mener det er flere utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandlingen med Libmeldy vil ha for pasientene over tid. Det er fordi dokumentasjonen har svakheter:

---

<sup>1</sup> Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet (London, England). 2022;399(10322):372-83.

<sup>2</sup> GMFC-MLD – Gross Motor Function Classification in metachromatic leukodystrophy. Et klassifiseringssystem for vurdering av motoriske funksjoner hos pasienter med neurodegenerative lidelser. Skala fra 0-7, hvor 0 er høyeste nivå, med funksjonsnivå hos jevnaldrende friske personer.

- Da MLD er en svært sjelden sykdom, er det er få pasienter som har fått behandling med Libmeldy
- Det er begrenset oppfølgingstid for en engangsbehandling som har til hensikt å ha livslang varighet
- Studiene hadde ikke kontrollgruppe, og gjør det vanskelig å vurdere hvor stor nytten av Libmeldy er sammenlignet med ingen behandling
- Pasientene behandlet med Libmeldy hadde høyere funksjonsnivå ved begynnelsen av studien enn pasientene i den historiske kontrollgruppen ved samme alderstidspunkt. Det er derfor trolig at prognosen mellom gruppene ville vært ulik dersom pasientene i Libmeldy-studien ikke hadde mottatt behandling

### Helseøkonomi

Firmaet Orchard Therapeutics har laget en helseøkonomisk modell der behandling med Libmeldy sammenlignes med dagens beste standard støttebehandling (BSC). Firma har benyttet følgende antagelse i den helseøkonomiske modellen:

- Pasienter som behandles presymptomatisk med Libmeldy og klassifiseres som "full responders" vil ikke utvikle kliniske manifestasjoner på MLD i den resterende levetiden.
- For en andel presymptomatiske eller tidlig symptomatiske pasienter som klassifiseres som «partial responders» vil behandlingen med Libmeldy føre til at sykdomsutviklingen stanser, og de vil stabilisere seg på GMFC-MLD nivå 1, 2, 3 eller 4 i den resterende levetiden.
- For en andel presymptomatiske eller tidlig symptomatiske pasienter som klassifiseres som «unstable responders» vil behandlingen med Libmeldy føre til en saktere sykdomsutvikling over tid sammenlignet med pasientene i kontrollarmen.
- For ES-EJ pasienter vil det være en forsinkelse før nytten av Libmeldy blir merkbar.
- Behandling med Libmeldy vil forsinke kognitiv degenerasjon hos den tidlig juvenile pasientgruppen.
- Pasienter som behandles presymptomatisk med Libmeldy og klassifiseres som "full responders" vil ha samme sannsynlighet for død som den generelle befolkningen.
- Ingen bivirkninger relatert til Libmeldy vil finne sted.
- Nyttevekter er hentet fra en vignettstudie og verdsatt basert på preferanser fra den britiske befolkningen.
- Livstidshorisont, tilsvarende 100 år.

Orchard har levert analyser og resultater for den kombinerte pasientpopulasjonen som inngår i effektdokumentasjonen (PS-LI, PS-EJ og ES-EJ samlet), samt separate resultater for de tre subgruppene: presymptomatisk sen-infatile (PS-LI), presymptomatisk tidlig juvenile (PS-EJ) og tidlig symptomatiske tidlig juvenile (ES-EJ). Resultatet fra den kombinerte pasientpopulasjonen er vist nedenfor. For resultater til flere scenarier henvises det til [metodevurderingen](#).

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

Studiene og beregningsmodellen fra firmaet er gjennomgått i det nordiske samarbeidet FINOSE. Basert på FINOSE sin vurdering er det gjort egne analyser for kostnad/nytte-forholdet. FINOSE påpeker at analysene er utført i modellen som firmaet har utviklet for å belyse verdien av Libmeldy, og at modellen innehar visse begrensninger som gjør det krevende å estimere resultater på en troverdig måte.

Det presiseres at begrensningene i modellen og data som inngår i modellen, gjør at analysene som representerer FINOSE sine scenarier ikke til det fulle gjenspeiler det som vil kunne representere

sannsynlig utfall i klinisk praksis i Skandinavia. Resultatene fra disse analysene kan derfor være både under- og overestimert. FINOSE mener til tross for dette at analysene de har gjennomført i større grad tar hensyn til eksisterende dokumentasjonsgrunnlag. FINOSE har fått hjelp av kliniske eksperter i Norge, Sverige og Finland til å vurdere hva disse svakhetene betyr for analysene. FINOSE presenterer tre ulike scenarier hvor behandlingsrespons- og varighet av Libmeldy varieres, samt en rekke sensitivitetsanalyser av de viktigste parameterne i analysen.

Tabell 7. FINOSE scenario for den kombinerte pasientpopulasjonen (scenario 1). Tentativ pris (NOK) for Libmeldy oppgitt fra Orchard. Diskonterte verdier.

	Libmeldy	BSC	Inkrement
Totale kostnader (legemidler, administrasjonskostnader, hjelpemidler osv.)	41 498 227	15 616 085	25 882 142
Totale leveår (LY)	19.2	8.8	10.4
Totale QALYs	9.3	1.2	8.0
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 2 489 214
<b>Merkostnad (NOK) per vunnet QALY</b>			<b>NOK 3 225 418</b>

### Pristilbud

Gjennom den felles nordiske forhandlingen har det blitt åpnet for et nordisk behandlingssenter, dette er lagt til Skånes universitetssykehus, Lund (Sverige). Etter at NT-rådet 20.1.2023 publiserte sin anbefaling om at Libmeldy bør anvendes i Sverige, og dermed at det ble inngått nødvendige avtaler i henhold til rammeverket for gen- og celleterapi, kunne Sykehusinnkjøp ferdigstille forhandlingene med leverandøren.

Orchard therapeutics har 4.5.2022 etter felles nordisk prisforhandling tilbudt følgende priser:

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

Libmeldy er en éngangsbehandling. Prisen er tilbudt som en nordisk i pris i norske kroner [REDACTED] RHF-AIP eks mva. Denne prisen ble brukt i de felles nordiske analysene for IKER. For behandling som skjer i Sverige, vil pristilbudet på Libmeldy tilsvare [REDACTED] Kostnadene for behandling, inkludert legemiddelkostnad vil håndteres i tråd med annen behandling i utlandet.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har oppdatert de ulike FINOSE-scenariene med tilbudt pris. FINOSE har beregnet ulike scenarier med tilhørende sensitivitetsanalyser, da det ble vurdert at dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å beregne en egen hovedanalyse.

Legemiddelverket skriver: *FINOSE understreker i sin vurdering at Orchard sin helseøkonomiske modellstruktur og innebygde antagelser gjør det krevende å gjøre analyser som på en troverdig måte fremskriver naturlig sykdomsforløp ved MLD og effekt av behandling med Libmeldy. Modellen bygger på enten/eller antagelser om klassifisering av pasienter i ulike responsgrupper og livslang effektvarighet av Libmeldy for majoriteten av pasientene. Dette til tross for kort oppfølgingstid i de*

kliniske studiene og få pasienter til å informere disse antagelsene. Som en konsekvens av dette vil enhver mindre endring i modellen knyttet til responsgrupper og klassifisering gi svært store utslag på beregning av kostnadseffektiviteten.

**FINOSE presenterer to scenarier hvor de to overnevnte usikkerhetsmomentene om effekt av Libmeldy (klassifisering i responsgrupper og effektvarighet) varieres hver for seg, samt et scenario hvor begge disse to endringen gjøres samtidig:**

- **Scenario 1:** FINOSE endrer klassifiseringen i responsgrupper. Pasienter med for kort oppfølgingstid i studien til å kunne fastslå at de har full respons, er i stedet modellert som «partial responders».
- **Scenario 2:** FINOSE endrer antagelsen om livslang effektvarighet av Libmeldy. Klassifiseringen i responsgrupper i dette scenarioet er tilsvarende det firma har antatt i sin grunnanalyse, men etter 15 år følger pasientene som blir behandlet med Libmeldy det naturlige sykdomsforløpet i den resterende tidshorisonten i modellen.
- **Kombinasjonsscenario:** Begge de overnevnte endringene er implementert i samme helseøkonomiske modell.

Pris	Tentativ pris i metodevurderingen NOK 30 074 576	Pristilbud av 4.5.2022 NOK/QALY
<b>Scenario 1</b>		
PS-LI	2 799 556	
PS-EJ	5 059 120	
ES-EJ	5 050 752	
Hele populasjonen	3 225 418	
<b>Scenario 2</b>		
PS-LI	3 105 129	
PS-EJ	2 662 553	
ES-EJ	4 181 307	
Hele populasjonen	3 151 472	
<b>Kombinasjonsscenario</b>		
PS-LI	5 857 541	
PS-EJ	8 259 076	
ES-EJ	7 575 177	
Hele populasjonen	6 359 681	

### Vurdering av kriterier for særskilt små pasientgrupper

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.

Legemiddelverket har vurdert om de tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand er oppfylt;

- MLD er en svært sjelden sykdom med en antatt prevalens i Europa på 1 av 100 000. Det antas at det fødes ett barn med MLD hvert 1-2 år i Norge. På bakgrunn av godkjent indikasjon vil derimot ikke alle pasienter med MLD kunne behandles med Libmeldy.

### ***Legemiddelverket vurderer at kriterie 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.***

- *Beregning av alvorlighetsgrad er beheftet med stor grad av usikkerhet. Beregningene er gjort i innsendt modell fra Orchard, med forutsetningene i FINOSE sine scenarier. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på 62-69 QALYs.*

### ***Legemiddelverket vurderer at kriterie 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt.***

- *Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av Libmeldy. FINOSE scenarioene og majoriteten av sensitivitetsanalysene viser en nyttegevinst på over 2 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterie 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis er oppfylt.*

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket skriver at det er svært krevende å estimere antall aktuelle pasienter i Norge. Antallet kan være i området ett barn hvert fjerde til hvert åttende år. Anslaget er svært usikkert siden det ikke er kjent hvor ofte MLD opptrer hos familier hvor ett barn allerede har fått diagnose i Norge. Det blir født et barn med MLD med omtrent ett til to års mellomrom i Norge.

*Legemiddelverket skriver at det vil «muligens være 0,8 pasienter årlig til 1 pasient hvert andre år i Norge som er innenfor indikasjonen til Libmeldy. Tallet kan være opptil 1,5 hvert andre år, dersom de tidlig-symptomatiske pasientene diagnostiseres før de har mistet evnen til å gå, og kognitiv degenerasjon ennå ikke har oppstått». (.....) «Oppsummert vil Libmeldy, ved fraværet av systematisk/tidlig screening, primært være aktuell for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen.»*

Med innføring av tidlig/systematisk screening vil det kunne identifiseres og diagnostiseres flere aktuelle pasienter tidsnok til at de kan motta behandling med Libmeldy. Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser ved innføring av nyfødtscreening.

### **Avtaleverk for gen- og celleterapi**

I henhold til preparatomtalen skal Libmeldy administreres på et kvalifisert behandlingssenter med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Det forventes at pasientene melder seg inn i et register, og blir fulgt opp i en langsiktig oppfølgingsstudie for å få en bedre forståelse av den langsiktige sikkerheten og effekten av Libmeldy. Leverandøren har informert Sykehusinnkjøp om at dette er langsiktig oppfølging av Libmeldy som er pålagt av EMA i Risk Management Plan for Libmeldy, [se CHMPs vurderingsrapport](#). Pasienter vil bli bedt om å delta ved å signere et informert samtykke. Det er fremforhandlet avtaler mellom lokalt sykehus i Sverige og Orchard Therapeutics som regulerer særlige forhold knyttet til Libmeldy, og som er i tråd med avtaleverket for gen- og celleterapi som Beslutningsforum har gitt sin tilslutning til den 20.juni 2022 (Sak 084-2022). Det er enighet om innhold i rammeavtale som vil bli signert dersom Libmeldy innføres i Spesialisthelsetjenesten

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

Legemiddelet skal, ved en eventuell innføring, administreres ved sykehuset i Lund, Sverige, og dermed ikke anskaffes i Norge. Kostnadene for behandling, inkludert legemiddelkostnad vil håndteres i tråd med annen behandling i utlandet. Kontor for utenlandsbehandling vil kunne stå for den praktiske organiseringen av behandling i Lund, og de regionale Helseforetakene må bestemme operasjonaliseringen av dette.

### **Oppsummering**

Orchard therapeutics har 4.5.2022 etter felles nordisk prisforhandling tilbudt ny pris på éngangsbehandling med Libmeldy (genterapi). Legemiddelverket har oppdatert analysene med tilbudt pris. Legemiddelet skal, ved en eventuell innføring, administreres ved sykehuset i Lund,

Sverige. Kontor for utenlandsbehandling vil kunne stå for den praktiske organiseringen av behandling i Lund, og de regionale helseforetakene må bestemme operasjonaliseringen av dette. Det er fremforhandlet avtaler mellom lokalt sykehus i Sverige og Orchard Therapeutics som regulerer særlige forhold knyttet til Libmeldy, og som er i tråd med avtaleverket for gen- og celleterapi som Beslutningsforum har gitt sin tilslutning til.

### **Informasjon om refusjon i andre land**

**Sverige:** NT-rådets anbefaling til regionene er: att Libmeldy bör användas vid behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (ARSA), med sänkt ARSAenzymaktivitet som följd:

- hos barn med sen infantil eller tidig juvenil form, utan kliniska manifestationer av sjukdomen
- hos barn med tidig juvenil form, med tidiga kliniska manifestationer av sjukdomen, som fortfarande förmår gå utan stöd och innan kognitionen börjar påverkas

**Danmark:** Lægemidlet skal ikke behandles i Medicinrådet. Baggrunden for dette er beskrevet i referatet fra det 69. rådsmøde, som er afholdt den 15. juni 2022.

**England** (NICE/NHS): Atidarsagene autotemcel is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating metachromatic leukodystrophy with mutations in the arylsulphatase A (ARSA) gene:

- for children who have late infantile or early juvenile types, with no clinical signs or symptoms
- for children who have the early juvenile type, with early clinical signs or symptoms, and who can still walk independently and have no cognitive decline. (28.3.2022)

### **Vedlegg og lenker:**

1. Følgere fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Utkast til søknad om nyfødtscreening (unntatt offentligheten)
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
5. Lenke til rapporter [Metodevurdering norsk del](#), [Link til Finose rapporten](#)

## NYE METODER

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

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

Oslo, 11.04.2023

**Sak til beslutning: ID2020\_045 Genterapi ex-vivo (Libmeldy) med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet; hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer, eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt.**

*Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020\_045 Genterapi ex-vivo (Libmeldy) med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet; hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer, eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.04.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen  
Karianne Mollan Tvedt  
Spesialrådgiver

### NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)



## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

### ID2020\_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy). Behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.05.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.10.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	17.12.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03.06.2021 Klinikere kontaktet for første gang 10.07.2021 LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. 14.06.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	21.02.2022 (FINOSE) 19.04.2022 (Norsk delrapport)
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	263 (FINOSE) og 320 (Norsk del) dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	14.01.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.02.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	04.05.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	29.03.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	440 dager hvorav 76 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 262 dager i påvente av prosess mellom leverandør og sykehus/myndigheter i Sverige. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 103 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	30.03.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023

# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 29. mars 2023

## **ID2020\_045: Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) - Behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn**

### **Bakgrunn**

Vi viser til FINOSE assessment report av 21.2.2022 og Legemiddelverkets hurtig metodevurdering av 19.4.2022. Metodevurderingen er basert på en rapport fra FINOSE-samarbeidet, hvor klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av Libmeldy er utredet, vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Orchard Therapeutics.

I metodevurderingen sammenlignes Libmeldy med dagens beste standard støttebehandling (BSC).

Legemiddelverket skriver at det vil *«muligens være 0,8 pasienter årlig til 1 pasient hvert andre år i Norge som er innenfor indikasjonen til Libmeldy. Tallet kan være opptil 1,5 hvert andre år, dersom de tidlig-symptomatiske pasientene diagnostiseres før de har mistet evnen til å gå, og kognitiv degenerasjon ennå ikke har oppstått»*. (.....) *«Oppsummert vil Libmeldy, ved fraværet av systematisk/tidlig screening, primært være aktuell for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen.»*

Vi viser til orienteringssak i Beslutningsforum 21.4.2021, sak 049B-2021, om Sak 90-21 i Interregionalt fagdirektørmøte 8. april 2021: «Initiativ om felles nordisk forhandling for legemiddelet Libmeldy til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn».

Gjennom den felles nordiske forhandlingen har det blitt åpnet for et nordisk behandlingssenter, dette er lagt til Skånes universitetssykehus, Lund (Sverige).

Etter at NT-rådet 20.1.2023 publiserte sin anbefaling om at Libmeldy bør anvendes i Sverige, og dermed at det ble inngått nødvendige avtaler i henhold til rammeverket for gen- og celleterapi, kunne Sykehusinnkjøp ferdigstille forhandlingene med leverandøren.



## Pristilbud

Orchard therapeutics har 4.5.2022 etter felles nordisk prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	Pris som HF skal betale
n/a	Libmeldy, Autolog CD34+ celleberiket populasjon som inneholder hematopoetiske stamceller og forløperceller transdusert ex vivo med lentiviral vektor som koder genet for arylsulfatase A, Infusjonsvæske, disp. 1 stk	n/a	

Libmeldy er en éngangsbehandling. Prisen er tilbudt som en nordisk pris, eks mva. For behandling som skjer i Sverige, vil pristilbudet på Libmeldy tilsvare

Kostnadene for behandling, inkludert legemiddelkostnad vil håndteres i tråd med annen behandling i utlandet.

## Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har oppdatert de ulike FINOSE-scenarioene med tilbudt pris.

FINOSE har beregnet ulike scenarioer med tilhørende sensitivitetsanalyser, da det ble vurdert at dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å beregne en egen hovedanalyse. Legemiddelverket skriver: *FINOSE understreker i sin vurdering at Orchard sin helseøkonomiske modellstruktur og innebygde antagelser gjør det krevende å gjøre analyser som på en troverdig måte fremskriver naturlig sykdomsforløp ved MLD og effekt av behandling med Libmeldy. Modellen bygger på enten/eller antagelser om klassifisering av pasienter i ulike responsgrupper og livslang effektvarighet av Libmeldy for majoriteten av pasientene. Dette til tross for kort oppfølgingstid i de kliniske studiene og få pasienter til å informere disse antagelsene. Som en konsekvens av dette vil enhver mindre endring i modellen knyttet til responsgrupper og klassifisering gi svært store utslag på beregning av kostnadseffektiviteten.*

FINOSE presenterer to scenarioer hvor de to overnevnte usikkerhetsmomentene om effekt av Libmeldy (klassifisering i responsgrupper og effektvarighet) varieres hver for seg, samt et scenario hvor begge disse to endringen gjøres samtidig:

- Scenario 1: FINOSE endrer klassifiseringen i responsgrupper. Pasienter med for kort oppfølgingstid i studien til å kunne fastslå at de har full respons, er i stedet modellert som «partial responders».
- Scenario 2: FINOSE endrer antagelsen om livslang effektvarighet av Libmeldy. Klassifiseringen i responsgrupper i dette scenarioet er tilsvarende det firma har antatt i sin grunnanalyse, men etter 15 år følger pasientene som blir behandlet med Libmeldy det naturlige sykdomsforløpet i den resterende tidshorisonten i modellen.



- Kombinasjonsscenario: Begge de overnevnte endringene er implementert i samme helseøkonomiske modell.

Pris	Tentativ pris i metodevurderingen NOK 30 074 576	Pristilbud av 4.5.2022
<b>Scenario 1</b>		
PS-LI	2 799 556	
PS-EJ	5 059 120	
ES-EJ	5 050 752	
Hele populasjonen	3 225 418	
<b>Scenario 2</b>		
PS-LI	3 105 129	
PS-EJ	2 662 553	
ES-EJ	4 181 307	
Hele populasjonen	3 151 472	
<b>Kombinasjonsscenario</b>		
PS-LI	5 857 541	
PS-EJ	8 259 076	
ES-EJ	7 575 177	
Hele populasjonen	6 359 681	

Legemiddelverket har vurdert om de tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand er oppfylt;

- MLD er en svært sjelden sykdom med en antatt prevalens i Europa på 1 av 100 000. Det antas at det fødes ett barn med MLD hvert 1-2 år i Norge. På bakgrunn av godkjent indikasjon vil derimot ikke alle pasienter med MLD kunne behandles med Libmeldy. Legemiddelverket vurderer at kriterie 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.
- Beregning av alvorlighetsgrad er beheftet med stor grad av usikkerhet. Beregningene er gjort i innsendt modell fra Orchard, med forutsetningene i FINOSE sine scenarioer. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på 62-69 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterie 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt.
- Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av Libmeldy. FINOSE scenarioene og majoriteten av sensitivitetsanalysene viser en nyttegevinst på over 2 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterie 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis er oppfylt.



## Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at det er svært krevende å estimere antall aktuelle pasienter i Norge. Antallet kan være i området ett barn hvert fjerde til hvert åttende år. Anslaget er svært usikkert siden det ikke er kjent hvor ofte MLD opptrer hos familier hvor ett barn allerede har fått diagnose i Norge.

Det blir født et barn med MLD med omtrent ett til to års mellomrom i Norge. Med tidlig/systematisk screening vil det kunne identifiseres og diagnostiseres flere aktuelle pasienter tidnok til at de kan motta behandling med Libmeldy.

## Avtaleverk for gen- og celleterapi

I henhold til preparatomtalen skal Libmeldy administreres på et kvalifisert behandlingssenter med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Det forventes at pasientene melder seg inn i et register, og blir fulgt opp i en langsiktig oppfølgingsstudie for å få en bedre forståelse av den langsiktige sikkerheten og effekten av Libmeldy.

Leverandøren har informert Sykehusinnkjøp om at dette er langsiktig oppfølging av Libmeldy som er pålagt av EMA i Risk Management Plan for Libmeldy<sup>1</sup>. Pasienter vil bli bedt om å delta ved å signere et informert samtykke.

Det er fremforhandlet avtaler mellom lokalt sykehus i Sverige og Orchard Therapeutics som regulerer særlige forhold knyttet til Libmeldy, og som er i tråd med avtaleverket for gen- og celleterapi som Beslutningsforum har gitt sin tilslutning til.

Det er enighet om innhold i rammeavtale som vil bli signert dersom Libmeldy innføres i spesialisthelsetjenesten.

## Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet skal, ved en eventuell innføring, administreres ved sykehuset i Lund, Sverige, og dermed ikke anskaffes i Norge. Kostnadene for behandling, inkludert legemiddelkostnad vil håndteres i tråd med annen behandling i utlandet.

Kontor for utenlandsbehandling vil kunne stå for den praktiske organiseringen av behandling i Lund, de regionale Helseforetakene må bestemme operasjonaliseringen av dette.

## Informasjon om refusjon av atidarsagen-autotemcel (Libmeldy) i andre land

Sverige: NT-rådets anbefaling til regionene er:

- att Libmeldy bör användas vid behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (ARSA), med sänkt ARSA-enzymaktivitet som följd:
  - hos barn med sen infantil eller tidig juvenil form, utan kliniska manifestationer av sjukdomen
  - hos barn med tidig juvenil form, med tidiga kliniska manifestationer av sjukdomen, som fortfarande förmår gå utan stöd och innan kognitionen börjar påverkas

Danmark: Lægemidlet skal ikke behandles i Medicinrådet. Baggrunden for dette er beskrevet i referatet fra det 69. rådsmøde, som er afholdt den 15. juni 2022<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf#page154](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf#page154)

<sup>2</sup> <https://medicinraadet.dk/arkiv/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/otl-200-libmeldy-metakromatisk-leukodystrofi>



England (NICE/NHS)<sup>3</sup>: Atidarsagene autotemcel is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating metachromatic leukodystrophy with mutations in the arylsulphatase A (ARSA) gene:

- for children who have late infantile or early juvenile types, with no clinical signs or symptoms
- for children who have the early juvenile type, with early clinical signs or symptoms, and who can still walk independently and have no cognitive decline. (28.3.2022)

## Oppsummering

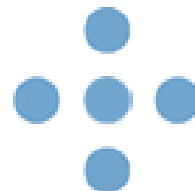
Orchard therapeutics har 4.5.2022 etter felles nordisk prisforhandling tilbudt ny pris på éngangsbehandling med Libmeldy (genterapi). Legemiddelverket har oppdatert analysene med tilbudt pris. Legemiddelet skal, ved en eventuell innføring, administreres ved sykehuset i Lund, Sverige. Kontor for utenlandsbehandling vil kunne stå for den praktiske organiseringen av behandling i Lund, de regionale Helseforetakene må bestemme operasjonaliseringen av dette. Det er fremforhandlet avtaler mellom lokalt sykehus i Sverige og Orchard Therapeutics som regulerer særlige forhold knyttet til Libmeldy, og som er i tråd med avtaleverket for gen- og celleterapi som Beslutningsforum har gitt sin tilslutning til.

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	14.1.2022	NT-rådets anbefaling 20.1.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.2.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	4.5.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.3.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	440 dager hvorav 76 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 262 dager i påvente av prosess mellom leverandør og sykehus/myndigheter i Sverige. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 103 dager.	

<sup>3</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/HST18/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## Sak 074 – 2023 ID2021\_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum

*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\_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Metodevurderingen *Korsettbehandling ved pectus carinatum* tas til etterretning og det anbefales å gå i dialog med fagmiljøene for å redusere geografisk variasjon i tilbudet til denne pasientgruppen.
2. Resultatene fra metodevurderingen til Folkehelseinstituttet (FHI) tyder på at:
  - Det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt og sikkerhet ved korsettbehandling av pectus carinatum basert på foreliggende dokumentasjonsgrunnlag
  - Ifølge klinisk erfaring vurderes metoden til mest sannsynlig å være en nyttig behandling for utvalgte pasienter og kan gi en bedring av psykososiale plager hos en del av pasientene
  - Metoden medfører klart mindre risiko for pasienten enn kirurgi
  - Kostnadene knyttet til korsettbehandling er beregnet til å ligge mellom 37 900 – 43 500 kroner per pasient sammenlignet med omtrent 200 000 kroner knyttet til kirurgisk behandling

3. Siden *pectus carinatum* er en relativt sjeldent forekommende tilstand anses det som lite sannsynlig at det vil komme forskning på dette området de neste årene som vil styrke dokumentasjonsgrunnlaget vesentlig.

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021\_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum*.



# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## ID2021\_059 Korsettbehandling ved *pectus carinatum*

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

### Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene tar metodevurderingen *Korsettbehandling ved pectus carinatum* til etterretning og anbefaler at man går i dialog med fagmiljøene for å redusere geografisk variasjon i tilbudet til denne pasientgruppen.

Resultatene fra metodevurderingen til Folkehelseinstituttet (FHI) tyder på at:

- Det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt og sikkerhet ved korsettbehandling av *pectus carinatum* basert på foreliggende dokumentasjonsgrunnlag
- Ifølge klinisk erfaring vurderes metoden til mest sannsynlig å være en nyttig behandling for utvalgte pasienter og kan gi en bedring av psykososiale plager hos en del av pasientene
- Metoden medfører klart mindre risiko for pasienten enn kirurgi
- Kostnadene knyttet til korsettbehandling er beregnet til å ligge mellom 37 900 – 43 500 kroner per pasient sammenlignet med omtrent 200 000 kroner knyttet til kirurgisk behandling

Siden *pectus carinatum* er en relativt sjeldent forekommende tilstand anser vi det som lite sannsynlig at det vil komme forskning på dette området de neste årene som vil styrke dokumentasjonsgrunnlaget vesentlig.

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

## **Bakgrunn**

Folkehelseinstituttet har gjennomført en metodevurdering i henhold til bestilling for ID2020\_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum.

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

## **Fra [metodevurderingen](#)**

### **Om sykdommen**

Pectus carinatum, ofte kalt «fuglebryst», er en tilstand der fremre del av brystkassen stikker unormalt mye frem. Grad av frembucking kan variere mye. Forekomsten er sjelden og ligger på ca. 1 per 1500 levende fødte ifølge internasjonal litteratur. Tilstanden er vanligere blant menn enn kvinner. Årsaken er ukjent, men man ser en opphopning i enkelte familier. Opptil 25 % av de som har pectus carinatum har familiemedlem med lignende thoraxvegg deformitet, og man antar at det foreligger en arvelig komponent. Noen med pectus carinatum har også andre tilstander som for eksempel skoliose, genetisk sykdom eller syndromer, men de fleste har ingen assosierte misdannelser eller sykdommer. Tilstanden blir ofte betydelig forverret i puberteten i forbindelse med vekstspurten. De fleste med pectus carinatum har ingen fysiske plager ut over at det oppleves kosmetisk skjemmende, men enkelte kan ha assosierte tilstander som tungpustethet, brystmerter, begrensninger ved fysisk aktivitet, hyppige luftveisinfeksjoner og hos noen kvinner problemer med tilpasning av brystholder. Mange pasienter med pectus carinatum opplever redusert livskvalitet og økt psykososial belastning.

### **Behandling i norsk klinisk praksis**

Pectus carinatum behandles tradisjonelt med åpen kirurgi, men dette er kun aktuelt for et mindretall av pasientene med uttalte defekter. For de fleste med denne tilstanden er korsettbehandling eneste behandlingsalternativ, men dette tilbudet er i dag begrenset til pasienter i Helse Sør-Øst og et fåtall pasienter i Helse Vest.

I Norge har man forsøksvis startet opp behandling ved Akershus universitetssykehus, Oslo universitetssykehus (Rikshospitalet) og Haukeland universitetssjukehus, men av økonomiske årsaker har man kun hatt mulighet til å tilby behandlingen til et fåtall av pasientene på venteliste. Akershus universitetssykehus har foreløpig stanset behandlingen, mens det pågår behandling ved Rikshospitalet og Haukeland universitetssjukehus. Helse Sør-Øst og Helse Vest prioriterer pasienter i egen region.

Det er følgelig en vedvarende geografisk forskjellsbehandling innad i denne pasientgruppen, der en stor andel av pasientene står uten et reelt behandlingstilbud. Fagmiljøet etterspør et landsdekkende tilbud om korsettbehandling til denne pasientgruppen.

### **Behandling med aktuell metode**

Korsettbehandling brukes for å korrigere brystveggdefekt hos pasienter med pectus carinatum. Korsettet medfører en gradvis korreksjon over tid og det må tilpasses individuelt. Det er ulike protokoller for hvordan det brukes. Behandlingen innebærer at korsettet brukes i flere timer i døgnet. Behandlingsperioden består av en aktiv behandlingsfase og en vedlikeholdsfasen. I aktiv fase angir forslagsstilleren at pasientene kontrolleres månedlig, mens i vedlikeholdsfasen kontrolleres de sjeldnere. Total behandlingstid vil variere, men er vanligvis mellom 6-18 måneder.

Et landsdekkende tilbud om korsettbehandling vil sannsynligvis føre til at flere pasienter ønsker behandling. Det totale antallet pasienter metoden er aktuell for vil være omtrent 50 pasienter

årlig de nærmeste årene. Antallet vil sannsynligvis være høyere ved oppstart på grunn av akkumulering av ubehandlede pasienter og vil gå noe ned etter hvert.

### **Effektdokumentasjon**

Metodevurderingen inkluderte to systematiske oversikter og tre primærstudier. Dokumentasjonsgrunnlaget inneholder ingen randomiserte eller ikke-randomiserte kontrollerte studier, men besto av observasjonsstudier uten kontrollgruppe. Dokumentasjonsgrunnlaget er følgelig av svært lav metodisk kvalitet, og det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt.

### **Resultater:**

I den systematiske oversikten av *Wahba 2017* ble suksess definert som enten oppnåelse av flat brystkasse eller vellykket fremgang i korreksjonsfasen (kun studier der pasientene brukte korsettet inntil de oppnådde korreksjon ble inkludert i beregningen av behandlingssuksess; dvs. n=255/502 for de over 12 timer og n=367/367 for de under 12 timer per dag.

Suksessraten lå på:

- 84 % hos de som brukte korsett mer enn 12 timer per dag
- 85 % hos de som brukte korsett mindre enn 12 timer per dag

Etterlevelse i gruppen som benyttet korsett mer enn 12 timer per dag var på 81 % og 90 % hos de som brukte korsett mindre enn 12 timer per dag. Tid til korreksjon var på henholdsvis 7,1 og 7,3 måneder.

I den systematiske oversikten av *De Beer 2018* rapporterte de ferdigstilt og pågående behandling hver for seg (n=1185);

- 29 % av pasientene hadde fullført en vellykket behandling
- 44 % fremdeles var under behandling
- 21 % var *lost to follow-up*, uten å angi årsak

I primærstudien fra *Kelly 2021* (n=364) ble det rapportert om:

- En suksessrate på 40 %
- 21 % av pasientene var fremdeles under behandling
- 32 % hadde *drop-out*, hvor de ikke kjente til utfallet

Resultatene indikerte at korsettbehandling kan ha positive effekter på korreksjon av brystveggdefekt hos denne pasientgruppen. Studiene var imidlertid heterogene, særlig med tanke på bruk av type korsett og behandlingsprosedyre (inkludert utvelgelse av pasienter, behandlingsregimer, rapportering etc.) og hadde vesentlig metodologiske begrensninger. Det ble ikke rapportert om alvorlige uønskede hendelser som førte til sykehusinnleggelse i studiene. Andelen pasienter som rapporterte om komplikasjoner lå i de fleste studier mellom 10-17 %.

I et oppdateringssøk (20.01.23) identifiserte FHI én metodevurdering og tre nye studier, men dokumentasjonsgrunnlaget og pasientene var i stor grad overlappende med det man allerede hadde inkluderte etter første litteratursøk. Resultatene fra oppdateringssøket endret ikke konklusjonen.

### **Sikkerhet**

Siden dokumentasjonsgrunnlaget er basert på studier uten kontrollgruppe, er det ikke mulig å sammenligne uønskede hendelser hos pasienter som får korsettbehandling med pasienter som får kirurgisk behandling. Andelen pasienter som rapporterte komplikasjoner blant dem som fikk korsettbehandling var stort sett mellom 10-17 % totalt sett og omfattet blant annet hudproblemer, plager rundt brystkassen, smerter og mekaniske problemer eller brudd i korsettet.

### **Klinisk erfaring**

Basert på klinisk erfaring vurderes behandlingseffekten til å være god. Fagekspertene som deltok i metodevurderingen har ikke opplevd alvorlige uønskede hendelser og mener at

behandlingsmetoden medfører mindre risiko for pasientene enn ved kirurgi. Det anbefales at kirurgi kun skal vurderes hos pasienter som ikke er aktuelle for korsettbehandling. Seleksjon av motiverte og egnede pasienter er avgjørende for å lykkes med korsettbehandlingen, og den startes som oftest mellom 14-16 års alder. Et landsdekkende tilbud om korsettbehandling vil sannsynligvis føre til at flere pasienter ønsker behandling.

### **Implikasjoner for praksis**

I den forenklete metodevurderingen bidro eksperter fra to fagmiljø ved henholdsvis Helse Bergen og Oslo universitetssykehus. Per nå er det flest pasienter i Helse Sør-Øst ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet som får tilbud om korsettbehandling og noen få i Helse Vest ved Haukeland universitetssykehus. Det er imidlertid et ønske at det skal kunne gis et landsdekkende tilbud om korsettbehandling til ungdom med pectus carinatum og mulighet for vurdering og behandling ved flere universitetssykehus med thoraxkirurgisk enhet. Spesielt vil dette være ved Universitetssykehuset i Nord-Norge og St.Olavs hospital. Stavanger universitetssykehus og Nordlandssykehuset kan også være aktuelle.

Siden det thoraxkirurgiske miljøet i Norge er relativt lite, vil det være lett å samkjøre opplæring og oppnå en forholdsvis lik vurdering av denne pasientgruppen. Det vil være lokale forskjeller på hva dette vil innebære av organisatoriske endringer ved sykehusene. Felles for alle vil være behov for opplæring, særlig i utvelgelse av egnede pasienter, samt sikker bruk av korsettet. Tilpassing av korsettet vil gjøres i samråd med ortopediingeniør. Noen steder kan dette gi mulighet for utvidet poliklinikk, eventuelt kveldspoliklinikk. Dersom korsettbehandling innføres som rutinebehandling, bør det vurderes egne koder for ISF refusjon for denne behandlingen.

### **Helseøkonomi**

Ettersom dokumentasjonsgrunnlaget om klinisk effekt er av svært lav metodisk kvalitet og det ikke er mulig å trekke sikre konklusjoner, valgte FHI å begrense den økonomiske vurderingen til en forenklet kostnadsanalyse. FHI beskrev endring i ressursbruk i spesialisthelsetjenesten som den nye metoden legger beslag på per pasient. Helsetjenestekostnader knyttet til de alternative behandlingsmetodene, samt inkrementelle kostnader forbundet med oppfølging etter behandlingen ble inkludert. FHI har dermed sett bort fra ressursbruk til utredning og oppfølging som er lik ved begge metodene. Analysene dekker tidsperspektivet som tilsvarer varighet av behandling, det vil si opptil 18 måneder. Kostnadene er uttrykt i norske kroner

Kostnadene forbundet med korsettbehandling ligger mellom 37 900 – 43 500 kroner per pasient, sammenlignet med omtrent 200 000 kroner knyttet til kirurgisk behandling.

Besparelser ved å behandle med korsett ligger mellom 156 000 og 162 000 kroner per pasient. Disse besparelsene vil kun gjelde for pasienter der kirurgi kan erstattes med korsettbehandling. For andre pasienter som i dag står uten tilbud, vil det være en merkostnad på 37 900 – 43 468 kroner per pasient.

### **Vedlegg og lenker:**

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport [FHI's metodevurdering](#)

## NYE METODER

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

Kopi:  
Fagdirektørsekretariatet v/Ingvild Klevan, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 12.05.2023

### **Sak til beslutning: ID2021\_059 korsettbehandling av pectus carinatum.**

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021\_059 Korsettbehandling av pectus carinatum.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt den forenklede metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har 09.05.2023 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen  
**Helene Örthagen**  
Spesialrådgiver

### **NYE METODER**

**Sekretariatet Nye metoder**

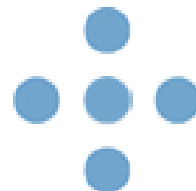
Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger

### ID2021\_059 Korsettbehandling av pectus carinatum

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.03.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	31.05.2021
Metodevurdering påbegynt	16.09.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Folkehelseinstituttet	23.09.2022
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	04.05.2023
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet	Total leveransetid 594 dager. Totalt antall dager i påvente av innspill fra eksterne: 292 dager (Fagekspertter: 75 dager; Økonomi avdeling: 217 dager)
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	12.05.2023
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder	19.06.2023



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

**Sak 075 – 2023 ID2020\_008 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA 1/2 mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel**  
*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\_008 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA 1/2 mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Olaparib (Lynparza) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

*Vedlegg: Notat angående ID2020\_008 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA 1/2 mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.*



# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2020\_008 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA 1/2 mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at olaparib (Lynparza) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet.

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 bruksområde for et allerede innført legemiddel i Nye metoder. **Det foreligger et gruppeunntak på interregionalt nivå som omfatter denne saken. Saken ble trukket i Beslutningsforum 24.04.2023 da man hadde behov for noe mer utredning for å vurdere mulighet for å kunne innføre olaparib (Lynparza) til behandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner i siste behandlingslinje.**

I henhold til bestilling har Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) gjennomført en hurtig metodevurdering ID2020\_008 med kostnad-nytte vurdering for olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.

I tillegg har Legemiddelverket levert en oppsummering av olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft i siste behandlingslinje.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra firma og godkjent preparatomtale.

## Beslutning om gruppeunntak i interregionalt fagdirektørmøte Sak 170-21 (21.06.2021)

De regionale fagdirektørene gir unntak på gruppenivå for olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av mCRPC og BRCA1/2-mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel. Unntaket gjelder frem til saken fremmes for Beslutningsforum i løpet av høsten 2021. Lenke til beslutningen om unntak [her](#).

## Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum.

*Legemidlet er allerede innført i Nye metoder til flere andre indikasjoner innenfor (se nedenfor).*

Olaparib (Lynparza) er innført:

- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft. ID2014\_039 (Sak 39-2015)
- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling for pasienter med BRCA-mutert eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekraft som har respondert på førstelinjebehandling med platina basert kjemoterapi. ID2018\_121 (Sak 038-2020)
- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ). ID2018\_023 (Sak 050-2020).
- i kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet ID2020\_009 (Sak 154-2021)

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

## [Fra metodevurderingen](#)

### Om sykdommen

Prostatakraft er den vanligste kreftformen hos norske menn, og rundt 5 000 pasienter får sykdommen årlig. Prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt, oppstår når kreften ikke lenger kan stanses ved å fjerne den stimulerende effekten av testosteron og den har spredd seg til andre organer i kroppen. Dette er en uheldelig tilstand, og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten. BRCA1/2-mutasjoner kan være medfødt

eller kan oppstå i kreftcellene. Kreftceller er utsatt for mye DNA skade og både BRCA1, BRCA2 og poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) er proteiner som er viktige for reparasjon av skadet DNA.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad-nytte analysen, da det ikke er tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne beregne relativ effekt. Det er derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger for behandling av pasienter med prostatakraft, men med ulik pasientpopulasjon og ulike linjer, er det beregnet absolutt prognosetap (APT) som varierer mellom 7 og 11 QALYs. Behandling med enzalutamid i andre linje er mest sammenlignbar med denne metodevurderingen. Det er sannsynlig at absolutt prognosetap (APT) for pasienter med mCRPC og BRCA1/2-mutasjoner er noe høyere enn APT på ca. 11 QALYs som ble beregnet for enzalutamid.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det er ca. 1 000 menn som utvikler prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt i Norge hvert år. Det ble opprinnelig estimert at ca. 80 pasienter ville være aktuelle for behandling med olaparib (Lynparza) årlig.

Medisinske fagekspertene har gitt innspill om at om lag 75 % av pasientene vil falle fra dersom olaparib (Lynparza) blir gitt i siste linje fremfor å bli gitt etter progresjon på NHA. Legemiddelverket estimerer derfor pasientantallet for subgruppen «*voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA 1/2 mutasjoner (germline og/eller somatisk) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaxel, kabazitaxel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet*» til 20 pasienter i året.

### **Behandling med aktuelt legemiddel**

Olaparib (Lynparza) er et legemiddel som hemmer enzymet PARP som er nødvendig for reparasjon av DNA-skade. Pasienter med mutasjon i BRCA1- eller BRCA2-genet vil kunne respondere godt på behandling med olaparib (Lynparza) siden hverken BRCA1/2 eller PARP vil kunne fungere som vanlig. Kreftcellene vil dermed ikke kunne reparere DNA-skader, noe som stopper den ukontrollerte celledelingen og fører til at kreftcellene dør. Dagens behandling for disse personene er cellegiftbehandling.

### Indikasjon

Olaparib (Lynparza) er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med mCRPC og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.

Olaparib (Lynparza) er også godkjent til ulike indikasjoner innenfor ovarialkreft, brystkreft, adenokarsinom i bukspyttkjertelen.

### Virkningsmekanisme

Olaparib (Lynparza) er en PARP-hemmer. PARP-enzymene er nødvendig for effektiv reparasjon av DNA-enkeltråddbrudd, og hemming av reparasjon fører til høy grad av genomisk ustabilitet. I kreftceller, som allerede har en høy DNA-skadebelastning sammenlignet med friske celler, fører genomisk ustabilitet på et uakseptabelt nivå til at cellene dør.

### Dosering

Olaparib (Lynparza) er tilgjengelig som tablett à 100 mg og 150 mg.

### Pasientutvalg:

Ved monoterapibehandling av BRCA1/2-mutert mCRPC, må pasienter få bekreftet en skadelig eller mistenkt skadelig BRCA1/2-mutasjon (ved bruk av enten tumor- eller blodprøve) før oppstart av behandling med olaparib (Lynparza). BRCA1/2-mutasjonsstatus skal bekreftes av et kvalifisert laboratorium ved bruk av en validert testmetode.

## Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til godkjent [preparatomtale](#).

## **Behandling i norsk klinisk praksis/norske retningslinjer**

Nasjonale retningslinjer anbefaler sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter, disse inkluderer abirateron eller enzalutamid (NHA), olaparib (Lynparza) ved BRCA1/2-mutasjon (da de regionale fagdirektørene har gitt gruppeunntak inntil denne metodevurderingen kommer opp til beslutning), docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223.

- Førstevalg er gjerne abirateron eller enzalutamid (NHA).
- Pasienter som progredierer på NHA-behandling vil som oftest ikke rebehandles med NHA. Olaparib er indisert til pasienter som har progrediert på behandling med NHA
- Radium-223 gis kun til en liten gruppe som har spredning av sykdom til skjelettet

Relevant komparator blir derfor taksanbasert kjemoterapi (docetaxsel og kabazitaxsel).

## **Test for BRCA mutasjon**

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at BRCA-testing ikke er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis, og bare delvis innført for noen sykehus. Hvis BRCA-testing for pasienter med prostatakraft innføres som en standardtest og ikke trenger å belastes et spesifikt legemiddel vil det ikke påvirke kostnaden ved bruk av olaparib. Så lenge BRCA-testing ikke er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis er kostnaden for BRCA-testing en kostnad som må ses i sammenheng med bruk av olaparib (Lynparza). Ved siden av legemiddelkostnaden for olaparib (Lynparza) vil BRCA-testing føre til ca. 100 000 NOK i merkostnader per pasient som mottar behandling med olaparib (Lynparza). Kostnaden for BRCA-testing er basert på enhetskostnaden for testing, ganget med antallet pasienter som må testes for å oppdage én pasient som er BRCA-positiv.

## **Effektdokumentasjon**

Effekten av olaparib (Lynparza) for mCRPC pasienter med BRCA1/2 mutasjon ble undersøkt i, en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie (PROfound-studien). Pasientene ble delt inn i to kohorter basert på mutasjonsstatus, pasienter med mutasjon i BRCA1/2 eller i ATM utgjorde kohort A, mens pasienter med mutasjon i et av de 12 andre HRR-genene utgjorde kohort B. Om lag halvparten av pasientene som ble inkludert i PROfound-studien hadde en mutasjon i enten BRCA1 eller BRCA2 (BRCAm). I kohort A hadde om lag 60 % av pasientene BRCA1/2-mutasjon, mens 40 % hadde en ATM-mutasjon.

Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta enten 300 mg olaparib (Lynparza) to ganger daglig eller legenes valg av NHA (enzalutamid eller abirateron), behandlingsbytte (crossover) var tillatt. PROfound-studien viste effekt av olaparib (Lynparza) sammenlignet med rebehandling med NHA, en komparator som ikke er aktuell i norsk klinisk praksis. I Norge vil olaparib (Lynparza) kunne brukes i stedet for taksanbasert kjemoterapi (docetaxsel og kabazitaxsel). Legemiddelverket mener effekten av olaparib (Lynparza) for BRCAm-positiv mCRPC er godt dokumentert i PROfound-studien og effekten anses å være klinisk relevant.

## Progresjonsfri overlevelse (PFS) - BRCAm

Det primære endepunktet var radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) basert på RECIST v 1.1 vurdert av en blindet uavhengig evalueringskomité. Ved datakutt, hadde 61 % av pasientene i olaparib-armen og 89 % av pasientene i NHA-armen hatt en PFS hendelse, etter en median oppfølgingstid på 7,5 måneder.

- Median PFS var 9,8 måneder (95% KI: 7,6 – 11,3 måneder) for olaparib og 3,0 måneder (95 % KI: 1,81, 3,55) for NHA.

### Totaloverlevelse (OS) - BRCAM

OS var et sekundær endepunkt. Ved datakutt, var 52 % av OS-hendelsene i olaparib-armen og 71 % (57 % ved justering for behandlingsbytte) av OS-hendelsene i NHA-armen nådd, etter en median oppfølgingstid på 21,9 måneder.

- Median overlevelse var 20,1 måneder (95% KI: 17,5 måneder - NA) for olaparib og 14,4 måneder for NHA

### Objektiv responsrate (ORR) – kohort A:

AstraZeneca har ikke gjort egne beregninger for BRCAM-populasjonen for de resterende sekundærendepunktene. Her presenterer Legemiddelverket derfor publiserte resultater for hele kohort A (pasienter med mutasjon i BRCA1/2 eller ATM). ORR var definert som andelen pasienter med komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) basert på RECIST v 1.1. CR er definert som ingen påvisbare svulster, mens PR er definert som en minimum 30 % reduksjon i sum av diameter av tumorlesjoner.

- I olaparib-armen i kohort A var responsraten 33 %, 32 % av pasientene hadde en PR og 1 % hadde en CR.
- I NHA-armen var det én pasient i kohort A med en PR (2,3 %) mens for BRCAM-pasientene i NHA-armen var det ingen pasienter som responderte på behandlingen.

### **Legemiddelverkets vurderinger**

Legemiddelverket vurderer at PROfound-studien ikke kan gi et estimat på størrelsen på relativ effekt av olaparib (Lynparza) for BRCAM-positiv mCRPC etter progresjon på NHA, sammenlignet med relevant standardbehandling i norsk klinisk praksis, som vil være kabazitaksel eller docetaksel. Det er ikke publisert kliniske studiedata som muliggjør en direkte sammenlikning eller en justert indirekte sammenlikning av tilstrekkelig god kvalitet for BRCA-muterte pasienter for olaparib (Lynparza) og kabazitaksel eller docetaksel.

Siden PROfound-studien sammenlignet olaparib (Lynparza) med en behandling som ikke brukes i norsk klinisk praksis, har firmaet AstraZeneca forsøkt å sammenligne resultatene mot behandling med cellegift fra en annen studie (CARD-studien). Pasientene i CARD-studien hadde prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt og var tidligere behandlet med et hormonlegemiddel likt som i PROfound-studien, men utfordringen med denne er at det ikke var kjent om pasientene i CARD studien hadde en mutasjon i BRCA1/2 eller ikke. Det er bare om lag 1 av 10 pasienter med prostatakraft som har en mutasjon i BRCA1/2 genet og det finnes lite informasjon om disse pasientene. Vi vet ikke hvordan sykdommen vil utvikle seg, eller hvor godt eller dårlig cellegift virker for de som har denne mutasjonen sammenlignet med de som har samme krefttype uten denne mutasjonen.

Legemiddelverket henviste i sin konklusjon i metodevurderingen til en pågående randomiserte fase III studie TRITON 3 som sammenlikner rucaparib, en annen PARP-hemmer, med behandlerens valg av docetaksel eller rebehandling med NHA til behandling av pasienter med mCRPC og BRCA1/2 eller ATM mutasjon (kimbane og/eller somatisk) som har progrediert på tidligere behandling med NHA for mCRPC. Preliminære resultater fra denne studien var forventet i løpet av 2022, og relative effektdata fra denne studien vil trolig kunne belyse effekten av PARP-hemmere sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi for mCRPC pasienter med BRCA-mutasjon og samtidig kunne belyse effekten av NHA sammenlignet med docetaksel for BRCA-mutert mCRPC.

Legemiddelverket har i de videre forberedelsene til saken opplyst at data fra TRITON-3<sup>1</sup> er publisert. Studien viser at effekten av docetaksel er vesentlig bedre enn rebehandling med NHA, med en median PFS på 8,3 og 4,5 mnd for hhv. docetaksel og NHA. Videre viser studien at effekten av PARP-hemmer er vesentlig bedre enn både docetaksel og NHA, med en median PFS for

---

<sup>1</sup> [Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer | NEJM](#)

rucaparib på 11,2 mnd. og en hasardratio på 0,53 sammenlignet med docetaxel og 0,38 sammenlignet med NHA. OS data er umodne ved siste datakutt.

Et av hovedankepunktene i Legemiddelverket sin vurdering av olaparib (Lynparza) til mCRPC var at effekten av taksaner for mCRPC-pasienter med BRCA-mutasjon var ukjent og at de derfor ikke kunne si noe om relativ effekt av olaparib sammenlignet med taksaner til denne pasientgruppen. TRITON-3 viser at for en lignende pasientpopulasjon er behandling med PARP hemmer (rucaparib) vesentlig bedre enn behandling med docetaxel, selv for en populasjon som i liten grad tidligere har blitt behandlet med taksanbasert kjemoterapi.

### **Oppsummering fra Legemiddelverket**

Olaparib (Lynparza) vil i norsk klinisk praksis bli gitt i tillegg til og ikke i stedet for taksanbasert kjemoterapi og Legemiddelverket mener at en innføring av olaparib sannsynligvis vil føre til lenger overlevelse for den aktuelle pasientpopulasjonen da olaparib (Lynparza) virker på en annen måte enn kjemoterapi. I PROfound-studien responderte ingen av pasientene med BRCA-mutasjon på rebehandling med NHA, og Legemiddelverket mener derfor at effekten av rebehandling med NHA i studien kan sammenlignes med støttebehandling («best standard of care», BSC). Hovedandelen av pasientene i PROfound hadde tidligere blitt behandlet med taksanbasert kjemoterapi (noen med både docetaxel og kabazitaxel) og ville i norsk klinisk praksis ikke hatt flere tilgjengelige behandlingsalternativer. For BRCAm-pasientene som tidligere var behandlet med taksaner var median justert overlevelsesgevinst på 8,6 måneder for olaparib (Lynparza) sammenlignet med NHA.

### **Ytterligere mottatt innspill fra Legemiddelverket i etterkant av Beslutningsforum 24. april 2023 - Vurdering av olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft i siste behandlingslinje**

I PROfound-studien var det ingen av pasientene med BRCA-mutasjon som responderte på rebehandling med NHA og Legemiddelverket mener at effekten av re-behandling med NHA i studien kan sammenlignes med støttebehandling eller «best standard of care» (BSC). Legemiddelverket vurderer at resultatene fra PROfound for pasientene som fikk re-behandling med NHA kan brukes som et estimat på BSC. I norsk klinisk praksis vil BSC være det eneste som kan tilbys pasienter som har fått taksan-basert kjemoterapi og eventuelt radium-223 til pasienter med skjelettmetastaser etter progresjon på NHA. Disse pasientene har i dag ingen flere tilgjengelige livsforlengende behandlingsalternativer.

Hovedandelen av pasientene i PROfound hadde tidligere blitt behandlet med taksan-basert kjemoterapi ved inklusjon i studien (70 % i olaparib-armen og 60 % i NHA-armen) og vil derfor til dels være representative for denne pasientgruppen som ikke har flere behandlinger tilgjengelig.

Resultatene for subgruppen av pasienter som tidligere har mottatt taksaner viser at:

- Median PFS var 1,9 måneder for NHA og 9,0 måneder for olaparib (Lynparza), med en HR på 0,19 (95% KI: 0,12, 0,32)
- Median totaloverlevelse RPSFTM-justert for behandlingsbytte var 8,9 måneder for NHA og 17,5 måneder for olaparib (Lynparza) med en HR på 0,30 (95% KI: 0,08, 1,08)
- For BRCAm-pasientene som tidligere var behandlet med taksaner var median justert overlevelsesgevinst på 8,6 måneder for olaparib (Lynparza) sammenlignet med NHA.

Dette tyder på at olaparib (Lynparza) vil kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC for pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer tilgjengelig. AstraZeneca har ikke levert en egen analyse for behandling i siste linje i Norge, men har levert en slik analyse i Sverige og analysen er vurdert av TLV. I sin vurdering har TLV beregnet den inkrementelle nytten til 0,67 QALYs.

	Lynparza	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	587 950 kr	8 975 kr	578 976 kr
Vårdkostnader under behandling	27 320 kr	10 288 kr	17 032 kr
Vårdkostnader etter behandling	30 048 kr	16 652 kr	13 395 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>714 301 kr</b>	<b>106 059 kr</b>	<b>608 242 kr</b>
Progressionfria levnadsår (odiskonterat)	0,72	0,28	0,44
Levnadsår (odiskonterat)	1,83	0,83	1,01
Kvalitetsjusterete levnadsår (QALYs)	1,12	0,45	0,67
<b>Kostnad per vunnet levnadsår</b>	<b>632 565 kr</b>		
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>	<b>901 883 kr</b>		

TLV har beregnet en kostnad per vunnet QALY på om lag 900 000 SEK med listepriis på olaparib (Lynparza).

## Helseøkonomi

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

## Pristilbud

AstraZeneca har 18.02.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser som gir en årskostnad på om lag [REDACTED]

Firmaet bekrefter 31.05.2023 at: Nye metoder kan legge til grunn pristilbudet av 18.02.2023 for den nevnte populasjonen; *Voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA 1/2 mutasjoner (germline og/eller somatisk) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet.*

Årskostnaden er beregnet med dosering 300 mg (2 tabletter à 150 mg) to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for olaparib (Lynparza) er om lag [REDACTED]

## Vurdering av kostnadseffektivitet for den opprinnelige bestillingen

I den opprinnelige bestillingen vurderte Legemiddelverket at på grunn av manglende data om hvordan olaparib (Lynparza) virker sammenlignet med cellegift kan man ikke beregne hvor mange «gode leveår» en pasient eventuelt vinner ved behandling med olaparib (Lynparza) sammenlignet med dagens behandling, cellegift. Det er derfor heller ikke mulig å beregne et troverdig anslag på forholdet mellom nytte og kostnad i denne metodevurderingen. Usikkerheten rundt kostnadseffektivitet i denne saken er høy siden det ikke har vært mulig å kvantifisere den relative effekten, og det er utfordrende å vite hvilken pris som gjør behandling med olaparib (Lynparza) kostnadseffektiv.

Legemiddelverket vurderer at en innføring av olaparib (Lynparza) sannsynligvis vil føre til lenger overlevelse for den aktuelle pasientpopulasjonen da olaparib (Lynparza) virker på en annen måte enn kjemoterapi, og vil bli gitt sekvensielt med kabazitaxsel og/eller docetaxsel. For pasienter med mCRPC som ikke har flere behandlingalternativer, vil olaparib kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC. Olaparib (Lynparza) vil være et behandlingalternativ som siste linje for

denne pasientpopulasjon. AstraZeneca har ikke levert en egen analyse for behandling i siste linje i Norge, men AstraZeneca har levert en slik analyse i Sverige og analysen er vurdert av TLV. Med tilbudt pris og gjeldende avtalepriser er årskostnader for olaparib (Lynparza), kabazitaksel og docetaksel (kun legemiddelpriser):

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

Dersom olaparib (Lynparza) blir besluttet tatt i bruk på møte i Beslutningsforum 19.06.2023, kan legemiddelet tas i bruk til ny indikasjon ved beslutningstidspunktet.

### **Informasjon om refusjon i andre land**

- **Sverige:** Olaparib inngår i «högkostnadsskyddet» for følgende pasientpopulasjon: som monoterapi for behandling av voksne pasienter med mCRPC og BRCA1/2 mutasjoner (kimcelle og/eller somatisk) som har progrediert etter behandling med et nytt hormonelt legemiddel (NHA) og der behandling med docetaksel, kabazitaksel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller der disse behandlingene ikke er aktuelle.
- **Danmark:** Olaparib er «delvis anbefalt». Dette innebærer at olaparib ikke er anbefalt for «behandling af patienter med BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatakraft, der har tilbagefald efter behandling med enten enzalutamid/abirateron eller enzalutamid/abirateron og docetaxel». Imidlertid er olaparib anbefalt «til behandling af de patienter med BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatakraft, som har performance status 0-1 og ikke har andre behandlingsmuligheder».
- **Skottland (SMC):** Olaparib er godkjent for bruk i NHSScotland «as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and BRCA1/2-mutations (germline and/or somatic) who have progressed following prior therapy that included a new hormonal agent.
- **England (NICE/NHS):** Olaparib is not recommended, within its marketing authorisation, for treating hormone-relapsed metastatic prostate cancer with BRCA1 or BRCA2 mutations that has progressed after a newer hormonal treatment (such as abiraterone or enzalutamide) (besluttet oktober 2022).

### **Vedlegg og lenker:**

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



## NYE METODER

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

Kopi:  
Fagdirektørsekretariatet v/Ingvild Klevan, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 28.02.2023

### **Sak til beslutning: ID2020\_008: Olaparib som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel**

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020\_008: Olaparib som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 27.02.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen  
Karianne Mollan Tvedt  
Spesialrådgiver

## NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

### **ID2020\_008 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA 1/2 mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel**

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.02.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	30.03.2020 Oppdatert 15.03.2021*
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	03.11.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26.02.2020 Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon 26.08.2021 28.09.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21.12.2020 Klinikere kontaktet første gang 13.04.2021 LIS kontaktet første gang 16.02.2021 Ytterligere dokumentasjon mottatt 20.09.2021 06.10.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	05.07.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	561 dager hvorav 33 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 528 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	02.06.2022 Endelig rapport 05.07.2022 11.05.2022 Tilleggsnotat
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.05.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	18.02.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	22.02.2023 31.05.2023 Mottatt bekreftelse på pristilbud fra firma
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	266 dager hvorav 262 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	27.02.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023

# Notat

**Til:**

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

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Ingvild Klevan, Helse Midt-Norge RHF

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 22. februar 2023

## **ID2020\_008: Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2- mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel<sup>1</sup>**

### **Bakgrunn**

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 05.07.2022. Legemiddelverket har ikke hatt tilstrekkelig dokumentasjon i denne saken for å kunne beregne relativ effekt, og har derfor ikke estimert kostnadseffektiviteten av olaparib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon. Legemiddelverket vurderer at aktuell komparator er taksanbasert kjemoterapi (docetaxsel og kabazitaxsel), og metodevurderingen oppsummerer effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader sammenlignet med disse.

Med bakgrunn i litt ulike innspill fra klinikere, mener Legemiddelverket at det er sannsynlig at om lag 80 pasienter vil være aktuelle for behandling med olaparib hvert år i Norge, basert på forventet forekomst av BRCA1/2-mutasjoner (kimcelle eller somatiske) i norske pasienter med mCRPC.

Det interregionale fagdirektørmøtet ga 21.06.2021 gruppeunntak for denne pasientgruppen fram til høsten 2021, mens metodevurderingen pågår<sup>2</sup>.

Legemiddelverket har ikke kunnet beregne alvorlighetsgrad for den aktuelle pasientgruppen, men vurderer at APT er noe høyere for pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner enn APT på ca. 11 QALYs, som tidligere er beregnet for enzalutamid til andrelinjebehandling.

---

<sup>1</sup> Begrepet «nytt hormonlegemiddel/ NHA», omfatter enzalutamid eller abirateron i metodevurderingen og i PROfound studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

<sup>2</sup> <https://nyemetoder.no/Documents/Unntak-%20gruppeniv%C3%A5/Sak%20170-21%20Godkjent%20referat%20interregionalt%20fagdirekt%C3%B8rm%C3%B8te%2021%20juni%202021%20publisering%20Nye%20Metoder.pdf>



## Pristilbud

AstraZeneca har 18.02.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
560293	Lynparza tabletter 100 mg, 56 stk	27 754,60 NOK	
155485	Lynparza tabletter 150 mg, 56 stk	27 754,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 300 mg (2 tabletter à 150 mg) to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Lynparza er om lag [REDACTED] LIS-AUP. 100 mg tabletten er tilgjengelig for dosereduksjon. Det er lagt til grunn behandling i et helt år. Det anbefales i SPC at behandlingen fortsettes til progresjon av den underliggende sykdommen, eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Median behandlinglengde for BRCAm populasjonen behandlet med olaparib i PROfound studien var 11,3 mnd (tilsvarende årskostnad [REDACTED]).

## Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet for bruk av olaparib i linjen etter «ny hormonbehandling» (abirateron eller enzalutamid). Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at olaparib ikke har dårligere effekt for BRCAm-positive mCRPC pasienter enn kabazitaksel, men kan ikke kvantifisere den relative effekten av olaparib i forhold til kabazitaksel da BRCAm-status i CARD studien er ukjent. Legemiddelkostnad for hhv olaparib og komparatorer i denne linje (docetaksel og kabazitaksel) er angitt i tabell nedenfor.

Legemiddelverket anerkjenner at olaparib som en målrettet behandling kan gi økt overlevelse for BRCAm-positive pasienter med mCRPC som et ledd i den sekvensielle behandlingen av mCRPC. Videre vurderer Legemiddelverket at olaparib vil kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC for BRCAm pasienter som har gjennomført alle tilgjengelige livsforlengende behandlinger. AstraZeneca har ikke levert en egen analyse for behandling i siste linje i Norge, men AstraZeneca har levert en slik analyse i Sverige og analysen er vurdert av TLV.

Med tilbudt pris og gjeldende avtalepriser er årskostnader for olaparib, kabazitaksel og docetaksel (kun legemiddelpriser):

Varenummer	Pakning	Legemiddelkostnad LIS-AUP inkl.mva.
155485	Lynparza tabletter 150 mg, 56 stk	
560849	Cabazitaxel Stada inf. kons. 60 mg/3 ml	
580144	Docetaxel Kabi inf.kons. 160 mg/8 ml	

Kabazitaksel doseres 25mg/m<sup>2</sup> ved i.v. infusjon hver 3. uke kombinert med prednisolon 10 mg daglig. Docetaxel doseres med 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som i.v. infusjon hver 3. uke kombinert med prednisolon hver 3. uke. For disse legemidlene er det lagt til grunn 10 sykluser per år i beregningene over. Antall sykluser kjemoterapi i klinisk praksis er trolig lavere. Det er lagt til grunn at «vial sharing»



ikke er mulig, slik at kostnadene er beregnet med hele hetteglass (svinn). For olaparib er det lagt til grunn behandling i ett år.

For komparatorene kabazitaksel og docetaksel vil administrasjonskostnader til intravenøs infusjon tilkomme. Med utgangspunkt i administrasjonskostnader slik de beregnes i den nylig utlyste onkologianskaffelsen, kan 3 111 kroner tillegges per administrering av intravenøse formuleringer, dvs 31 110 NOK for 10 sykluser.

Så lenge BRCA-testing ikke er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis er kostnaden for BRCA-testing en kostnad som må ses i sammenheng med bruk av olaparib. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at BRCA-testing ikke er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis, og bare delvis innført for noen sykehus.

Ved siden av legemiddelkostnaden for olaparib vil BRCA-testing føre til ca. 100 000 NOK i merkostnader per pasient som mottar behandling med olaparib.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser i det femte budsjettåret etter en eventuell innføring til aktuell pasientpopulasjon. Behandlingsvarigheten er kalkulert etter TTD-kurven (tid til behandlingsslutt) i den helseøkonomiske modellen, med behandlingsstopp etter progresjon.

Det henvises til metodevurderingen for data og antagelser som ligger til grunn for beregningene. Budsjettvirkningene er oppdatert etter siste pristilbud.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	39 millioner NOK
Avtalepris mottatt 18.02.2023 inkl. mva	

Kostnaden for BRCA-testing eller intravenøs administrering er ikke inkludert i budsjettberegningene over.

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom olaparib blir besluttet tatt i bruk på møte i Beslutningsforum 24.04.2023, kan legemiddelet tas i bruk til ny indikasjon ved beslutningstidspunktet.

### Informasjon om refusjon av olaparib (Lynparza) i andre land

Sverige: Olaparib inngår i «högkostnadsskyddet» for følgende pasientpopulasjon: som monoterapi for behandling av voksne pasienter med mCRPC og BRCA1/2 mutasjoner (kimcelle og/eller somatisk) som har progrediert etter behandling med et nytt hormonelt legemiddel (NHA) og der behandling med docetaksel, kabazitaksel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller der disse behandlingene ikke er aktuelle<sup>3</sup>.

Danmark: Olaparib er «delvis anbefalt». Dette innebærer at olaparib ikke er anbefalt for «behandling af patienter med BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatakraft, der har tilbagefald efter behandling med enten enzalutamid/abirateron eller enzalutamid/abirateron og

<sup>3</sup> <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-05-20-lynparza-tabletter-ingar-i-hogkostnadsskyddet-for-ytterligare-en-patientgrupp.html>



docetaxel». Imidlertid er olaparib anbefalt «til behandling af de patienter med BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatakrcæft, som har performance status 0-1 og ikke har andre behandlingsmuligheder»<sup>4</sup>.

Skottland (SMC): Olaparib er godkjent for bruk i NHSScotland «as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and BRCA1/2-mutations (germline and/or somatic) who have progressed following prior therapy that included a new hormonal agent».<sup>5</sup>

England (NICE/NHS): Olaparib is not recommended, within its marketing authorisation, for treating hormone-relapsed metastatic prostate cancer with BRCA1 or BRCA2 mutations that has progressed after a newer hormonal treatment (such as abiraterone or enzalutamide) (besluttet oktober 2022)<sup>6,7</sup>.

## Oppsummering

Legemiddelverket har utarbeidet en metodevurdering som oppsummerer effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader av olaparib sammenlignet med komparatorerne docetaxel og kabazitaxel for populasjonen som omfattes av godkjent indikasjon. I metodevurderingen til Legemiddelverket er det vedlagt en oppsummering av metodevurdering utført av TLV for en pasientpopulasjon i senere linje, der komparator er BSC. Behandlingskostnader forbundet med olaparib er [redacted] når ikke kostnadene forbundet med BRCA testing er tatt med. Det vil tilkomme administrasjonskostnader for docetaxel og kabazitaxel, [redacted]

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Christina Kvalheim  
Fagrådgiver

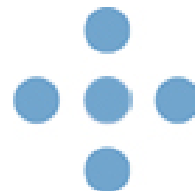
Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	02.06.2022	Endelig rapport: 05.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.05.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	18.02.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	22.02.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	266 dager hvorav 262 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	

<sup>4</sup> <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/olaparib-lynparza-brca1-2-mcrpc>

<sup>5</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-full-smc2366/>

<sup>6</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10584>

<sup>7</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10584/documents/final-appraisal-determination-document>



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## **Sak 076 – 2023 ID2021\_107 Amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon etter at platinabasert behandling har mislyktes**

*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\_107 Amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon etter at platinabasert behandling har mislyktes.

### **Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:**

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

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

1. Amivantamab (Rybrevant) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsetningsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.



Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

*Vedlegg: Notat angående ID2021\_107 Amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon etter at platinabasert behandling har mislyktes.*

# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2021\_107 Amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon etter at platinabasert behandling har mislyktes**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at amivantamab (Rybrevant) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsettingsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes.

Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

### **Bakgrunn**

Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering, og oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til

bestilling for ID2021\_107 amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen til Legemiddelverket tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS. Dokumentasjon fra den enarmede kliniske studien CHRYSALIS, i tillegg til indirekte sammenligninger for å dokumentere relativ effekt og budsjettkonsekvenser er sendt inn.

Den betingede markedsføringstillatelsen for amivantamab (Rybrevant) bygger på en enarmet studie. Det er forventet et bedre beslutningsgrunnlag når førstelinjedata fra en fase III-studie foreligger i 2024.

Saken har vært drøftet i Beslutningsforum 13.02.2023, der Beslutningsforum gav sin tilslutning til at det i de videre forhandlingene kunne legges til grunn en alternativ prisavtale for amivantamab (Rybrevant) til behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon etter progresjon på platinumbasert behandling, jf. rammeverk for alternative prisavtaler (Sak 015-2023). Sykehusinnkjøp har i henhold til denne beslutningen forsøkt å fremforhandle en midlertidig avtale om finansiering. På bakgrunn av at amivantamab (Rybrevant) har betinget markedsføringstillatelse har Sykehusinnkjøp og Janssen hatt en dialog om mulighet for midlertidig innføring av amivantamab (Rybrevant), men det har ikke lyktes å komme til enighet om betingelsene for en slik avtale. Se vedlagte prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

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

## **Fra metodevurderingen**

### **Om sykdommen**

Lungekreft er samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. Pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft har dårlig prognose, men det har vært en forbedring de siste årene på grunn av at mer effektive behandlinger er tilgjengelige. Metastatisk lungekreft innebærer en ettårs overlevelse på 30 %.

Det skiller hovedsakelig mellom småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC antas å stå for 80-85 % av lungekrefttilfellene, og er en fellesbetegnelse på plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og storcellede karsinomer. NSCLC (primært adenokarsinom) kan videre klassifiseres basert på molekylærpatologisk undersøkelse for kreftfremmende genforandringer, også kalt drivermutasjoner. Det finnes per i dag tilgjengelig målrettet behandling for drivermutasjoner som epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), anaplastisk lymfom kinase (ALK) og c-ros onkogen 1 (ROS-1).

Pasienter med EGFR-mutasjon er oftere kvinner, ikke-røykere og asiater sammenlignet med andre lungekreftpasienter. De vanligste EGFR-mutasjonene er ekson 19 delesjoner eller punktmutasjonen L858R i ekson 21, mens en ekson 20 innsettingsmutasjon forekommer i 4-12 % av tilfellene med EGFR-mutasjon. De fleste pasientene med ekson 20 innsettingsmutasjon responderer ikke på EGFR-hemmere som er tilgjengelige i dag.

### **Alvorlighet og prognosetap**

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon er imidlertid en svært alvorlig sykdom med høyt prognosetap.

### **Pasientgrunnlag i Norge**

I 2021 ble totalt 3 685 nye tilfeller av lungekreft registrert i Norge (1 930 menn, 1 755 kvinner), og 1 406 pasienter ble diagnostisert i stadium IV. Det er rapportert at 14 % av pasientene med NSCLC i Europa har EGFR-mutasjoner, og at 4-12 % av mutasjonene i EGFR er ekson 20-innsettingsmutasjon. Legemiddelverket estimerer at det er 7-21 nye tilfeller av metastatisk

NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon årlig i Norge. Ifølge klinikerinnspill kan det antas at 80 % av disse er aktuelle for 2. linjebehandling, dvs. 4-16 pasienter som årlig er aktuelle for behandling med amivantamab (Rybrevant), altså rundt 10 pasienter. Janssen har selv estimert ca. 7-8 pasienter aktuelle pasienter årlig.

### **Diagnostikk**

Bruk av amivantamab (Rybrevant) forutsetter mutasjonstesting. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vil de aller fleste pasienter som er aktuelle for behandling med amivantamab (Rybrevant) identifiseres med dagens testpraksis med Next Generation Sequencing. Da det per i dag ikke er innført noen EGFR –ekson 20 hemmer for ikke-småcellet lungekreft eller andre indikasjoner, vil en eventuell innføring kreve oppdatering av det diagnostiske tilbudet da ikke all nåværende EGFR-diagnostikk fanger opp ekson 20 innsettingsmutasjoner.

### **Behandling i norsk klinisk praksis**

Det foreligger et [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft](#), sist oppdatert i januar 2023. Retningslinjene gir ikke anbefalinger spesifikt for NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. På grunn av manglende effekt av EGFR-hemmere, som anbefales ved EGFR-mutasjon i 1. linje, behandles de fleste pasienter med ekson 20 innsettingsmutasjon som pasienter uten drivermutasjoner, dvs. med immunterapi før eller sammen med platinabasert kjemoterapi, eller kun platinabasert kjemoterapi. Et fåtall behandles imidlertid med EGFR-hemmere før evt. videre behandling med platinabasert kjemoterapi. Etter platinabasert kjemoterapi anbefales docetaxel.

Godkjent indikasjon for amivantamab (Rybrevant) innebærer bruk etter platinabasert behandling, og amivantamab (Rybrevant) vil dermed i størst grad erstatte docetaxel ved en eventuell innføring. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har bekreftet dette. Dette vil være i 2. linje dersom 1. linjebehandlingen har bestått av pembrolizumab + platedublett eller i 3. linje dersom pembrolizumab eller osimertinib ble gitt i 1. linje i henhold til behandlingsalgoritmen. Det er ifølge klinikerinnspill et betydelig behov for nye behandlingalternativer for pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon ettersom de fleste pasientene ikke responderer godt på kjemoterapi og er insensitive for EGFR TKI (tyrosinkinasehemmere).

### **Behandling med aktuelt legemiddel**

Den generelle kliniske effekten av amivantamab (Rybrevant) ved behandling av metastatisk NSCLC med EFGR ekson 20 innsettingsmutasjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT) som er basert på den enarmede studien CHRYSALIS. MTen til amivantamab (Rybrevant) er betinget, da den bygger på en enarmet studie, og krever innsendelse av ytterligere effekt- og sikkerhetsdata fra en pågående fase III-studie. Indikasjonsteksten i MTen begrenser amivantamab (Rybrevant) til bruk *etter* platinabasert behandling, og metodevurderingen omhandler derfor bruk i 2. linje eller senere.

### Indikasjon

Amivantamab (Rybrevant) som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner, *etter* at platinabasert behandling har mislyktes.

### Virkningsmekanisme

Amivantamab (Rybrevant) er et humant IgG1-basert EGFR-MET bispesifikt antistoff, som hemmer EGFR- og mesenkymal-epitelial overgangsfaktor (MET) -signalering, og hindrer dermed tumorvekst og -utvikling. Binding av amivantamab (Rybrevant) til EGFR og MET på overflaten til tumorcellene gjør også at cellene blir merket for destruksjon av immuneffektorceller.

### Dosering

1 dose gis ukentlig i 4 uker, og deretter 2. hver uke fra uke 5.

1 dose: < 80 kg: 1 050 mg (3 hetteglass) ≥ 80 kg: 1 400 mg (4 hetteglass)

Det anbefales av behandlingen fortsetter til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosen skal avbrytes midlertidig ved bivirkninger av grad 3 eller 4, og gjenopptas med redusert dose som beskrevet i preparatomtalen.

### Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene uansett grad var utslett (76 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (67 %), negletoksisitet (47 %), hypoalbuminemi (31 %), ødem (26 %), fatigue (26 %), stomatitt (24 %), kvalme (23 %) og forstoppelse (23 %). Alvorlige bivirkninger inkluderte interstitiell lungesykdom (1,3 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (1,1 %), og utslett (1,1 %). Tre prosent av pasientene seponerte Rybrevant på grunn av bivirkninger. De hyppigste bivirkningene som førte til seponering av behandling, var infusjonsrelaterte reaksjoner (1,1 %), interstitiell lungesykdom (0,5 %) og negletoksisitet (0,5 %).

Fra sikkerhetspopulasjonen i CHRYSALIS (n = 129) ble det rapportert om bivirkninger som krevde behandling (TEAEs) hos 99,2 % av pasientene, hvorav 41,1 % var av grad  $\geq 3$ . Alvorlige TEAEs ble rapportert hos 30,2 %. Det ble rapportert at 5,4 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger.

I den europeiske vurderingsrapporten (EPAR) for amivantamab (Rybrevant) konkluderer EMA med at sikkerhetsprofilen til amivantamab (Rybrevant) er i tråd med EGFR- og MET-hemming, og at bivirkningene generelt er håndterbare, men anser ytterligere data på sikkerhet som nødvendig. Data på sikkerhet fra PAPILLON-studien skal sendes inn som del av betingelsen for MT.

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

### **Effektdokumentasjon**

Effektdokumentasjonen for amivantamab (Rybrevant) er basert på en åpen, enarmet fase Ib-studie (CHRYSALIS). Den utvidede effektpopulasjonen fra CHRYSALIS inkluderte 114 pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon, som hadde progrediert etter platinabasert behandling. Det primære effektendepunktet var utprøvervurdert total responsrate (ORR), definert som bekreftet komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) vurdert av en blindet, uavhengig sentral komité (BICR). Andre primære endepunkter var responsvarighet (DOR) og andel med klinisk nytte (CBR). Sekundære effektendepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS).

Etter median 12,5 måneders oppfølgingstid var:

- Total responsrate (ORR, primært endepunkt) hos disse pasientene 43,0 % (95 % konfidensintervall 33,7 %, 52,6 %) etter vurdering av en blindet uavhengig komité (BICR).
- Median responsvarighet 10,8 måneder (95 % konfidensintervall 6,9, 15,0)
- Median progresjonsfri overlevelse 6,7 måneder (95 % konfidensintervall 5,5, 9,7).

Legemiddelverket vurderer at studiens design, begrensede størrelse og varighet gjør at det er knyttet stor usikkerhet til effektstørrelsene da CHRYSALIS er en ukontrollert tidlig fase eksplorativ studie med et intermediært utfallsmål som primært endepunkt (ORR).

EMA konkluderer i EPAR med at responsvarighet på 11 måneder tyder på en effekt som er av betydning for pasienten. EMA vurderer videre at sikkerhetsprofilen til amivantamab (Rybrevant) er håndterbar og fordelaktig framfor kjemoterapi.

### Legemiddelverket kommenterer følgende:

Den betingede MT-en til amivantamab (Rybrevant) forplikter MT-innehaver til å sende inn resultater fra studien PAPILLON. Resultatene fra denne studien forventes å komme i starten av 2024. I PAPILLON sammenlignes amivantamab (Rybrevant) + kjemoterapi med kjemoterapi i 1. linje. Studiepopulasjon og komparator i denne studien synes å være relevant for norsk klinisk praksis, og kan eventuelt danne grunnlag for å beregne relativ effekt ved 1. linjebehandling.

Pasienter med NCSLC med EFGR ekson 20 innsettingsmutasjon har som hovedregel ikke effekt av legemidler målrettet mot EGFR som er tilgjengelig i dag, og har ifølge klinikere behov for nye behandlingsalternativer.

### **Helseøkonomi**

Legemiddelverket vurderer at det ikke foreligger tilstrekkelig informasjon for en kostnad-nytteanalyse basert på foreliggende enarmede, andre- (og senere)- linje studien CHRYSALIS.

### **Forhandlinger om midlertidig innføring**

Det vises til tidligere konseptgodkjenning fra Beslutningsforum for midlertidig innføring av amivantamab (Rybrevant), datert 31.01.2023. På bakgrunn av at amivantamab (Rybrevant) har betinget markedsføringstillatelse har Sykehusinnkjøp og Janssen hatt en dialog om mulighet for midlertidig innføring av amivantamab (Rybrevant), men det er ikke lyktes å komme til enighet om betingelsene for en slik avtale. [REDACTED]

### **Om pristilbudet**

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

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

Sykehusinnkjøp har per i dag ikke informasjon om tilsvarende legemidler på markedet. Dersom det besluttes at amivantamab (Rybrevant) kan innføres i møte i Beslutningsforum 19. juni, kan legemiddelet tas i bruk i fra 15.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

### **Informasjon om refusjon i andre land**

- Sverige: ikke vurdert.
- Danmark: Ikke innført (26 april 2023).
- Skottland (SMC): ikke vurdert
- England (NICE/NHS): Amivantamab is not recommended (14 desember 2022).

### **Vedlegg og lenker:**

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport: [Metodevurdering](#)

## NYE METODER

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

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

Oslo, 01.06.2023

### **Sak til beslutning: ID2021\_107: Amivantamab (Rybrevant) til behandling av metastatisk ikke småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon**

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021\_107: Amivantamab (Rybrevant) til behandling av metastatisk ikke småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.06.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen  
**Karianne Mollan Tvedt**  
Spesialrådgiver

#### **NYE METODER**

**Sekretariatet Nye metoder**

Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

### ID2021\_107 Rybrevant til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	29.06.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.09.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	09.12.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30.09.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23.02.2022 Medisinske fagekspertes kontaktet første gang 24.08.2022 LIS kontaktet første gang 12.07.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	10.10.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	229 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 229 dager. Saken ble tildelt til saksbehandler 24-06-2022.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	10.10.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	12.05.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	24.05.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	241 dager hvorav 96 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma og 58 dager i påvente av Nye Metoder. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 87 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	01.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023



# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 24.05 2023

## **ID2021\_107: Rybrevant (amivantamab) til behandling av metastatisk ikke småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon**

### **Bakgrunn**

Det vises til metodevurderingsrapport datert 10.10.2022. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til bestillingen.

Rybrevant (amivantamab) er et legemiddel til behandling av voksne med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon. Rybrevant (amivantamab) er godkjent for bruk i 2 linje etter platinumbasert behandling. Markedsføringstillatelsen er basert på en enarmet fase Ib studie (CHRYSALIS). Etter median 12,5 måneders oppfølgingstid var total responsrate (ORR) hos disse pasientene 43,0 % (95 % konfidensintervall 33,7 %, 52,6 %). Median responsvarighet var 10,8 måneder (95 % konfidensintervall 6,9, 15,0) og median progresjonsfri overlevelse 6,7 måneder (95 % konfidensintervall 5,5, 9,7).

Det pågår en fase III studie hvor amivantamab sammenlignes med relevant komparator (kjemoterapi) (PAPILLON) i 1. linje.

Legemiddelverket estimerer at om lag 10 er aktuelle for behandling med amivantamab. Handlingsprogrammet gir ikke spesifikke anbefalinger ved EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon. I første linje behandles pasientene i hovedsak med pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed. Dersom amivantamab blir innført i andre linje, vil det i hovedsak erstatte docetaxel. Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighetsgraden kvantitativt.



Midlertidig innføring: Det vises til konseptgodkjenning fra Beslutningsforum for midlertidig innføring av amivantamab datert 31.01.2023. På bakgrunn av at Rybrevant har betinget markedsføringstillatelse så har Sykehusinnkjøp og Janssen hatt en dialog om mulighet for midlertidig innføring av amivantamab, men det er ikke lyktes å komme til enighet om betingelsene for en slik avtale. [REDACTED]

EGFR –ekson 20 -hemmere: Det er per i dag ikke innført noen EGFR –ekson 20 hemmer for ikke-småcellet lungekreft eller andre indikasjoner. En eventuell innføring vil kreve oppdatering av det diagnostiske tilbudet da ikke all nåværende EGFR-diagnostikk fanger opp ekson 20 innsetingsmutasjoner.

## Pristilbud

Janssen har 12.05.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
460779	1 stk hetteglass (50 mg/ml)	17 580 NOK	[REDACTED]

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet for pasienter <80 kg med dosering 1050 mg hver uke de første 4 ukene og deretter annen hver uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Rybrevant er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP.

## Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet.

Legemiddelkostnad for Rybrevant (amivantamab) og aktuelle komparator i andre linje:

Legemiddel	Månedskostnad (RHF-AUP inkl. mva.)
Rybrevant (amivantamab)	[REDACTED]
Docetaxsel	[REDACTED]

## Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen. Dersom 10 pasienter behandles med amivantamab, medfører dette årlige legemiddelutgifter på lag [REDACTED] RHF-AUP.

## Betydning for fremtidig anskaffelse

Sykehusinnkjøp har per i dag ikke informasjon om tilsvarende legemidler på markedet. Dersom det besluttes at amivantamab kan innføres i møte i Beslutningsforum 19. juni, kan legemiddelet tas i bruk i fra 15.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

## Informasjon om refusjon av amivantamab (Rybrevant) i andre land

Sverige: ikke vurdert.



Danmark: Ikke innført (26 april 2023)<sup>1</sup>.

Skottland (SMC): ikke vurdert

England (NICE/NHS): Amivantamab is not recommended (14 desember 2022)<sup>2</sup>.

## Oppsummering

Legemiddelverket har ikke estimert relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av amivantamab hos pasienter med EGFR ekson 20 innsetningspositiv NSCLC. Med tilbudt pris er årskostnaden for Rybrevant (amivantamab) ██████████ RHF-AUP per pasient. Dersom det besluttes at amivantamab kan innføres i møte i Beslutningsforum 19. juni, kan legemiddelet tas i bruk i fra 15.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

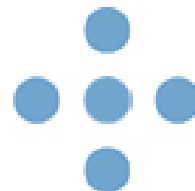
Asbjørn Mack  
Fagsjef

Live Fagereng  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	10.10.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	12.05.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	24.05.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	241 dager hvorav 96 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma og 58 dager i påvente av Nye Metoder. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 87 dager.	

<sup>1</sup> <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/amivantamab-rybrevant-lungekraeft>

<sup>2</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta850/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## **Sak 077 – 2023 ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom**

*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\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom.

### **Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:**

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

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

1. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) innføres ikke til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom.
2. Det er ikke dokumentert at prisen på legemidlet står i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom.*

# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) ikke innføres til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom.

Det er ikke dokumentert at prisen på legemidlet står i forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

### **Bakgrunn**

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde til kombinasjon av legemidler som er innført i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) i henhold til bestilling *ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med*

*ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom (MPM), og godkjent preparatomtale.*

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers-Squibb (BMS). BMS har levert en kostnad-per-QALY analyse som estimerer kostnadseffektiviteten av nivolumab (Opdivio) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) sammenlignet med kjemoterapi (pemetreksed med cisplatin/karboplatin).

#### **Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum.**

*Kombinasjon av nivolumab (Opdivio) og ipilimumab (Yervoy) er allerede innført i Nye metoder til følgende indikasjoner innenfor (se nedenfor):*

- Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab innføres til avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje ID2016\_092 og ID2021\_113 (Sak 048-2017 og 065-2022)
- Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivio) kan innføres til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær / høy risiko (ID2018\_006) (Sak 005-2020)

*Kombinasjon av nivolumab (Opdivio) og ipilimumab (Yervoy) er ikke innført i Nye metoder til følgende indikasjoner (se nedenfor):*

- Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) skal ikke benyttes til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB) ID2018\_104 (Sak 011\_2021)
- Nivolumab (Opdivio) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi innføres ikke til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon ID 2020\_056 (Sak 079-2021)

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

#### **Fra [metodevurderingen](#)**

##### Om sykdommen

Malignt mesoteliom er en sjelden, aggressiv kreftform som starter hyppigst i pleura parietalis (brysthinnen), og langt sjeldnere i peritoneum (bukhinnen). Asbesteksponering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom (MPM). Sammenhengen mellom mesoteliom og asbest ble første gang påvist på 60-tallet. Importen av asbest til Norge skjøt fart etter 2. verdenskrig. Fra eksponering til klinisk sykdom er latenstiden 30-50 år. Tradisjonelt har arbeidere i industri der asbest har vært brukt blitt oftest og hardest rammet. Høy forekomst er observert hos arbeidere i bygningsindustrien (eternittplater), i smelteverksindustrien (isolasjon), sjøfolk og fiskere (maskinrom), og i bilverksteder (bremsebånd). De siste årene har insidensen i Norge vært ca. 60-70 tilfeller for menn, og ca. 15 tilfeller blant kvinner. Kjønnforskjellen forklares med ulik yrkeseksponering.

MPM deles inn i tre histologiske subtyper bestemt av histologisk vekstmønster:

- Epitelioid mesoteliom: Består av uniforme og tydelig definerte celler med prominente nuklei. Dette er den vanligste subtypen med best prognose. Gjennomsnittlig overlevelse ved diagnose er 13,1 mnd.
- Sarkomatoid mesoteliom: diffuse og infiltrerende spindelceller eller mesenkymal-aktige celler. Dette er den sjeldneste subtypen og utgjør om lag 10 % av tilfellene.

- Bifasisk (blandet) mesoteliom: subtype som består av både epiteliske og sarkomatide celler (minst 10 % av hver type). Utgjør mellom 20 % og 30 % av alle tilfeller.

I klinisk praksis differensieres det ikke mellom samtlige tre histologiske subtyper, men pasientene diagnostiseres med epiteloid mesoteliom eller ikke-epiteloid mesoteliom. Sistnevnte type inkluderer dermed både *sarkomatoid* og *bifasisk* subtype.

### **Alvorlighet og prognosetap**

Malignt inoperabelt pleural mesoteliom er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og konsekvenser for pasientens livskvalitet og tapte leveår. Median overlevelse er på omtrent 9 måneder, og 1- og 3-års overlevelse på henholdsvis ca. 40 % og 10–15 %. Legemiddelverket har beregnet at inoperabelt MPM for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

### **Pasientgrunnlag i Norge**

Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er pasienter med inoperabelt MPM, som ikke har mottatt tidligere behandling. Medisinske fagekspertene anslår at omtrent 60 norske pasienter årlig er aktuelle for denne behandlingen.

### **Behandling i norsk klinisk praksis**

Dagens behandling er beskrevet i [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom](#), sist oppdatert januar 2023.

Pemetreksed i kombinasjon med karboplatin er dagens førstelinjebehandling til pasienter med inoperabelt MPM ifølge de medisinske fagekspertene. Legemiddelverket har vært i kontakt med. De har også bekreftet at cisplatin og bevacizumab brukes tilnærmet ikke i norsk klinisk praksis i denne pasientgruppen.

### **Behandling med aktuelt legemiddel**

#### Indikasjon

Relevant indikasjon for denne metodevurderingen er nivolumab (Opdivio) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom hos voksne pasienter.

#### Virkningsmekanisme

- Nivolumab (Opdivio) er et humant monoklonalt antistoff som bindes til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor) på T-celler. PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som blokkerer PD-1 reseptoren slik at aktiveringen av T-celler og T-cellenes angrep på tumorcellene bremses. Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker celleresponsen
- Ipilimumab (Yervoy) er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoksisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4). Normalt vil CTLA-4 nedregulere T-celleaktivering. Ipilimumab potenserer dermed T-celleaktivering

Nivolumab (Opdivio) og ipilimumab (Yervoy) utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe tumorcellen.

#### Dosering:

Anbefalt dose ved malignt mesoteliom er 1 mg/kg ipilimumab (Yervoy) administrert intravenøst hver 6. uke i kombinasjon med 360 mg nivolumab (Opdivio) administrert intravenøst hver 3. uke. Behandling fortsettes i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogressjon.



### Bivirkninger

Bivirkninger av grad 3 og 4 ble observert hos 31 % av pasientene i Opdivo og Yervoy- armen sammenlignet med 32% i kjemoterapiarmen. De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad var diaré, utslett og kløe i Opdivo og Yervoy- armen og kvalme, anemi og nøyotropeni i kjemoterapiarmen. 23 % av pasientene i intervensjonsarmen opplevde bivirkninger som medførte at de avsluttet hele eller deler av behandlingen. Samme andel var 16 % i komparatorarmen.

For utfyllende informasjon henvises til preparatomtalen for [nivolumab \(Opdivo\)](#) og [ipilimumab \(Yervoy\)](#).

### **Effektdokumentasjon**

Effektdokumentasjonen er basert på data fra den kliniske studien, CheckMate 743, en åpen randomisert fase III-studie der nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) (intervensjonsarmen) sammenlignes med pemetreksed i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi (cisplatin/karboplatin) = (komparatorarmen). Studien inkluderte 605 ubehandlede pasienter med inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom. Studien hadde totaloverlevelse (OS) som primært utfallsmål. Sekundære utfallsmål var progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet (DOR). Bivirkninger og pasientrapporterte utfall var eksplorative endepunkter. Behandlingen fortsatte til progresjon, uakseptabel toksisitet, eller maksimalt to år i henhold til stoppregel for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy).

Behandling med intervensjonsarmen forlenget overlevelse med omtrent fire måneder sammenlignet med komparatorarmen. Median OS for totalpopulasjonen var 18, 1 måneder i intervensjonsarmen mot 14,1 måneder i komparatorarmen, HR 0,73 (95 % KI 0,61 – 0,87) (4-årsdata), og forskjellen er statistisk signifikant. Ved fireårig datakutt var 17 % av pasientene i intervensjonsarmen og 11 % i komparatorarm i live. PFS ved fire år var 9 % i intervensjonsarmen og 0 % i komparatorarmen.

Legemiddelverket vurderer at studien er av tilstrekkelig kvalitet og med modne data som kan brukes til å gjennomføre denne metodevurderingen. Legemiddelverket vurderer at effekt og sikkerhet er godt dokumentert. Det er en styrke at nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) er sammenlignet direkte med relevant komparator som er allment brukt, også i Norge, i en randomisert klinisk studie. Videre er det fordelaktig at primært utfallsmål i studien er OS, og at det finnes modne data fra studien innhentet ved tre forskjellige datakutt, både toårig, treårig og fireårig datakutt.

I henhold til EPAR er evaluering av MPM basert på CT-bilder utfordrende på grunn av mangel av tydelige lesjonsmarginer. Dette kan påvirke utfallsmålet PFS, som inngår i den helseøkonomiske analysen og kan ha betydning for beregning av både helsenytte og kostnader. Vanskelighetene med å måle PFS i MPM kan dermed bidra til usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Pasientene i de to behandlingsarmene er i all hovedsak sammenlignbare når det gjelder demografi og sykdomskarakteristika.

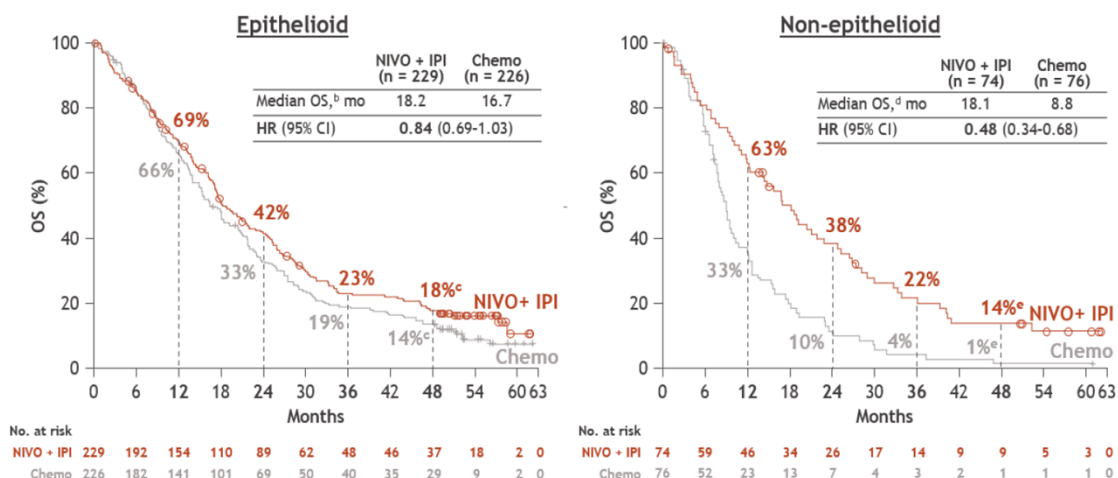
### **Subgruppeanalyser av total overlevelse hos histologiske subgrupper:**

Det var en større relativ OS-gevinst hos pasienter med ikke-epiteloid subtype. Årsaken til dette er at det er begrenset effekt av kjemoterapi til denne gruppen. Ved treårig datakutt viste OS:

- Intervensjonsarmen: 18,2 måneder i epiteloid og 18,1 måneder i ikke-epiteloid
- Komparatorarmen: 16,7 måneder i epiteloid og 8,8 måneder i ikke-epiteloid

HR for OS var 0,85 (95 % KI 0,69 – 1,04) for epiteloid subgruppe og 0,48 (95 % KI 0,34 – 0,69) for ikke-epiteloid subgruppe. For epiteloid subgruppe var OS ved fireårig datakutt 18 % i

intervensjonsarmen og 14 % i komparatorarm. For ikke-epiteloid subgruppe var OS-ratene henholdsvis 14 % og 1 %.



Figur 5 Venstre: OS i epiteloid subgruppe, høyre: OS i ikke-epiteloid subgruppe, fireårsdata, Zalcman et al, 2022

## Helseøkonomi

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til BMS, bortsett fra følgende parametre i Tabell 1. For en mer detaljert begrunnelse se aktuelle kapitler i metodevurderingen.

Tabell 1 Forutsetningene til BMS Legemiddelverket har forandret i sin analyse

Parameter	Firmaets grunnanalyse	Legemiddelverkets analyse	Begrunnelse / kilde
Populasjon i modellen	Vektet ut fra histologisk subtype	Ikke vektet (alle randomiserte pasienter)	3.1
Komparator	Pemetreksed + karboplatin / cisplatin	Pemetreksed + karboplatin	3.3
Framskriving av OS i kjemoterapi arm	Log-logistisk	Generalisert gamma	3.4.1
Treatment Switching Analysis Approach*	IPCW metode	Ingen justering (IPCW i scenarionanalyse)	3.4.1
Nyttevekter	Behandlingsspesifikke	Stadiespesifikke	3.4.3
Nyttetap pga bivirkninger	Ikke inkludert	Inkludert	3.4.3
Varighet diaré	19,5 dager	30 dager	Med. fagekspert
Kostnad IV behandling	3 129 NOK	2 976 NOK	Enhetskostnads-database 2022
Kostnad livets slutfase	59 001 NOK	65 502 NOK	
Kostnad sykehusinnleggelse	2 196 NOK	17 000 NOK	
Legemiddelpriser	Priser fra 2021	Priser per november 2022	Legemiddelverkets prisdatabase

Pasienter som fikk etterfølgende behandling i nivolumab + ipilimumab arm	Bevacizumab 2 % Cisplatin 5 %	Bevacizumab 0 % Cisplatin 0 %	Medisinske fageksperter
Pasienter som fikk etterfølgende behandling i kjemoterapiarm	Bevacizumab 5 %	Bevacizumab 0 %	

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er vist i Tabell 2:

Tabell 2 Resultater fra Legemiddelverkets analyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + karboplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 321 517	528 827	792 690
Totale QALYs	1,715	1,117	0,598
Totale leveår	2,509	1,646	0,863
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	1 326 218		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	918 958		

Merkostnad for kombinasjonsbehandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) sammenliknet med kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin) ved å bruke legemiddelpriser maksimal AUP uten mva. er:

1 326 218 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).  
918 958 NOK per vunnet leveår.

Analyseresultater fra BMS avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i firmaets analyse er gjengitt i tabell 3 under.

Tabell 3. Resultater fra BMS grunnanalyse med maksimal AUP uten mva. (korrigert modell mottatt av BMS 6. november 2022)

	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + cisplatin/ karboplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 102 004	360 074	741 931
Totale QALYs	1,748	1,033	0,715
Totale leveår	2,509	1,565	0,944
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	1 037 239		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	786 168		

Parameterne som påvirker resultatene mest, er:

- Legemiddelkostnad for nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy)
- Framskrivning av OS og PFS

Legemiddelverket vurderer at studien CheckMate 743 er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Studien er en direkte sammenligning mot relevant komparator i norsk klinisk praksis og dataene var modne. Videre er pasientpopulasjonen inkludert i studien tilstrekkelig sammenlignbar med norsk klinisk praksis. Effektdataene anses som solide, men det er en viss usikkerhet knyttet til pasientrapporterte utfallsmål og livskvalitetsdata da det var få respondere i komparatorarmen i on-treatment fase. Studien var stratifisert med hensyn på histologi som sikrer at histologiske subgrupper er sammenliknbare med hensyn på andre karakteristika.

Legemiddelverket har her vurdert hele pasientpopulasjonen i metodevurderingen fordi markedsføringstillatelsen er gitt uavhengig av histologi. Medisinske fageksperter har opplyst at de ikke vil skille på histologi ved bruk i klinisk praksis og at hele populasjonen samsvarer med bestillingen. Relativ effekt for pasienter med malignt mesoteliom med ikke-epiteloid histologi er høyst sannsynlig vesentlig bedre enn for hele populasjonen fordi denne gruppen har dårlig effekt av dagens standardbehandling. Bedre relativ effekt vil gi høyere helsegevinst i en helseøkonomisk analyse og forbedre kostnadseffektiviteten av nivolumab og ipilimumab gitt at ikke inkrementelle kostnader øker vesentlig.

Behandlingsbytte (crossover) var ikke tillatt i studien, men pasientene kunne motta etterfølgende behandling etter progresjon. 4 % av pasientene i nivolumab + ipilimumab-armen og 21,5 % i kjemoterapiarmen mottok immunterapi som etterfølgende behandling. Firmaet, BMS har justert overlevelsen i kjemoterapi-armen i sin innsendte dokumentasjon med ulike statistiske metoder og begrunnet dette med at immunterapi ikke blir gitt til pasienter med MPM i norsk klinisk praksis, og at etterfølgende behandling med immunterapi ville overestimere overlevelsen i kjemoterapiarmen. Legemiddelverket mener at mekanismene for å motta etterfølgende immunterapi som skal representere et behandlingsbytte kan være drevet av andre årsaker enn progresjon og at justering for behandlingsbytte er usikkert uansett hvilken metode som benyttes.

### **Pristilbud**

BMS har 14.04.2023 etter prisforhandling tilbudt priser som tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 1 649 000 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 6. uke (inkludert svinn) i kombinasjon med 360 mg nivolumab administrert intravenøst hver 3. uke. Behandling fortsettes i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Månedskostnaden for kombinasjonsbehandlingen er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

### **Kostnadseffektivitet**

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

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

Dersom nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforum 19.06.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra oktober ved oppstart av anbudet.

### **Informasjon om refusjon i andre land**

- Sverige: Ingen informasjon
- Danmark: Delvis innført 23.03.2022 (Medisinrådet anbefaler nivolumab i kombination med ipilimumab som førstelinjebehandling av pasienter med lungehindekræft og ikke-epiteloid histologi.)
- Skottland (SMC): Under vurdering
- England (NICE/NHS): Innført 17.08.2022

### **Vedlegg og lenker:**

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

## NYE METODER

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

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

Oslo, 01.06.2023

### **Sak til beslutning: ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom**

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.06.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen  
**Karianne Mollan Tvedt**  
Spesialrådgiver

## NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)

**ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom**

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemeter.no	05.11.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.12.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	01.06.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14.12.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22.12.2021 Medisinske fagekspertes kontaktet for første gang 30.06.2022 LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket 30.06.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	27.04.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	491 dager hvorav 51 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 440 dager, hvorav 174 dager i kø i påvente av tildeling til saksutredere.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	20.02.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.02.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	14.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	12.05.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	82 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og 80 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport fra SLV (fra mottatt underlag). Overlappende dager i påvente av prisopplysninger og metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.05.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023

# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 12. mai 2023

## ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom

### Bakgrunn

Det vises til metodevurdering datert 25.04.2023 der Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale.

Malignt mesoteliom er en sjelden, aggressiv kreftform som starter hyppigst i pleura parietalis (brysthinnen). Asbesteksponering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom. Hos inoperable pasienter med ECOG 0-1 vil pasienter primært behandles med kjemoterapi i førstelinje.

Medisinske fageksperters anslår at omtrent 60 norske pasienter årlig er aktuelle for denne behandlingen. I klinisk praksis differensieres det mellom epiteloid mesoteliom eller ikke-epiteloid mesoteliom.

Kombinasjonsbehandlingen er tidligere innført til pasienter med avansert malignt melanom (ID2015\_053) og avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (ID2018\_006).

### Pristilbud

BMS har 14.04.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
539385	Opdivo 4 ml (hettegl. 10 mg/ml)	5 607 NOK	
579240	Opdivo 10 ml (hettegl. 10 mg/ml)	13 957 NOK	
431162	Opdivo 12 ml (hettegl. 10 mg/ml)	16 741 NOK	
479954	Opdivo 24 ml (hettegl. 10 mg/ml)	33 447 NOK	
597433	Yervoy 10 ml (hettegl. 5 mg/ml)	44 626 NOK	
199940	Yervoy 40 ml (hettegl. 5 mg/ml)	178 397 NOK	



Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 1 649 000 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 6. uke (inkludert svinn) i kombinasjon med 360 mg nivolumab administrert intravenøst hver 3. uke. Behandling fortsettes i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Månedskostnaden for kombinasjonsbehandlingen er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet at inoperabelt malignt mesoteliom behandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap på ca. 12 QALYs.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 323 894 NOK/QALY
Tilbudt RHF-AUP mottatt 14.04.2023 uten mva.	[REDACTED]

Legemiddelverket trekker frem i sin rapport at subgruppeanalyser av OS ved treårig datakutt i de histologiske subgruppene viser tilnærmet likt resultat i intervensjonsarm mellom subgruppene (18,2 mnd i epiteloid og 18,1 mnd i ikke-epiteloid), mens større forskjeller mellom subgruppene i komparatorarm (16,7 mnd i epiteloid og 8,8 mnd i ikke-epiteloid), noe som gir en større relativ OS-gevinst i ikke-epiteloid subgruppe.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser.

Pris	Budsjettkonsekvenser (år 5)
Maks AUP inkl. mva.	48 Millioner NOK
Avtalepris mottatt 14.04.2023 inkl. mva.	[REDACTED]

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Opdivo og Yervoy innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforum 19.06.2023, kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart.

Det er ingen andre immunterapier godkjent for indikasjonen.

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

Sverige: Ingen informasjon





Danmark: Delvis innført 23.03.2022 (Medicinrådet anbefaler nivolumab i kombination med ipilimumab som førstelinjehandling af patienter med lungehindekræft og ikke-epiteloid histologi.)<sup>1</sup>

Skottland (SMC): Under vurdering<sup>2</sup>

England (NICE/NHS): Innført 17.08.2022<sup>3</sup>

## Oppsummering

Dersom Opdivo og Yervoy innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforum 19.06.2023, kan legemiddelkombinasjonen tas i bruk umiddelbart.

Asbjørn Mack  
Fagsjef

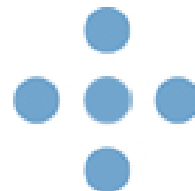
Live Fagereng  
Fagrådgiver

Prosess	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	20.02.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.02.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	12.05.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	82 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og 80 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport fra SLV (fra mottatt underlag). Overlappende dager i påvente av prisopplysninger og metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.

<sup>1</sup> <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/nivolumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-til-1-linjehandling-af-ikke-resektebar-malignt-pleuralt-mesotheliom>

<sup>2</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2385/>

<sup>3</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta818/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

**Sak 078 – 2023 ID2020\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)**

*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\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).*

### **Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:**

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

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

1. Tafasitamab (Minjuvi) innføres ikke i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

*Vedlegg: Notat angående ID2020\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).*

# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2020\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at tafasitamab (Minjuvi) ikke innføres i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

## **Bakgrunn**

Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet vurdering for ID2020\_111 tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (R/R DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte, som har levert i henhold til bestilling. Tafasitamab (Minjuvi) er tilkjent status som «orphan drug» og fikk betinget markedsføringstillatelse (MT) i Europa august 2021 for aktuell indikasjon. MT-innehaver Incyte Biosciences Distribution B.V. (heretter omtalt som Incyte) har forpliktet seg til å sende inn studieresultater fra tre studier, hvorav to av dem er randomiserte kontrollerte fase III studier der tafasitamab (Minjuvi) blir kombinert med andre legemidler enn lenalidomid.

Incyte har levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenligner tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, med R-GemOx (rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin). Den betingede MT er basert på en enarmet studie, så firmaet har etablert relativ effekt basert på en uankret indirekte analyse.

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering i denne saken fordi de vurderer den indirekte analysen fra firma som for usikker til å estimere størrelsen på relativ effekt av tafasitamab (Minjuvi) kombinert med lenalidomid sammenliknet med dagens standardbehandling. Pasienter med R/R DLBCL er en heterogen populasjon og antagelsene for den indirekte analysen ikke er oppfylt. Valg av komparator er også utfordrende. Følgelig er heller ikke kostnadseffektivitet av metoden ved aktuell indikasjon kvantifisert.

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

## **Fra [metodevurderingen](#)**

### Om sykdommen

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er en aggressiv ondartet lymfekreft med utspring i modne B-celler (plasmaceller), og er den vanligste subgruppen (35 %) av non-Hodgkins lymfom. Pasientgruppen er heterogen med hensyn til genetisk mangfold og klinisk presentasjon og forløp. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. For pasienter som blir diagnostisert sent, eller som har tilbakevendende kjemoterapiresistent sykdom er prognosene dårlige og de har få behandlingsalternativer.

### **Alvorlighet og prognosetap**

R/R DLBCL er en alvorlig sykdom som har få tilgjengelige behandlingsalternativer. Legemiddelverket har ikke beregnet et absolutt prognosetap i denne saken, da de ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen.

I en annen metodevurdering av Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med R/R DLBCL som ikke er aktuelle for stamcelleterapi ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALYs. Denne APT-en er ikke nødvendigvis overførbar til studiepopulasjonen i primærstudien av tafasitamab kombinert med lenalidomid siden pasientpopulasjon synes å ha mer fordelaktige prognostiske faktorer enn studiepopulasjonen i den pivotale studien av Polivy.

## Pasientgrunnlag i Norge

DLBCL er antatt å utgjøre 35 % av non-Hodgkin lymfom, som tilsvarer ca. 400 pasienter nye pasienter årlig. Det er vanskelig å fastslå hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med tafasitamab (Minjuvi), men medisinske fagekspertene i Legemiddelverket har kontaktet tror rundt 50 pasienter vil kunne være aktuelle for behandlingen årlig.

## Behandling i norsk klinisk praksis

[Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer](#) beskriver retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med DLBCL. Behandlingen er avhengig av hva pasientene har mottatt i tidligere linjer, alder og pasientenes allmenntilstand.

Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har pasientene kort levetid, men med rask behandling med kjemoterapi i ulike kombinasjoner blir opp til 60- 70 % av pasientene kurert med dagens førstelinjebehandling. Ved behandlingssvikt på eller residiv etter førstelinjebehandling er videre behandling avhengig av pasientens generelle helsetilstand. Yngre pasienter (under 65-70 år) med residiv og med tilfredsstillende organfunksjon vil være kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS). Dette anses å være et kurativt alternativ, med 3 års OS på 30-50 %. Pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende stamcellehøsting, eller har residiv etter HMAS, kan vurderes for videre henvisning til allogen stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering.

Eldre pasienter (over 65-70 år) og pasienter som ikke vil tåle HMAS vil få tilbud om livsforlengende palliativ behandling. Aktuelle regimer er ENAP (etoposid, mitoksantron, cytarabin, prednisolon), GemOX (gemcitabin og oksaliplatin), trofosamid, COP (cyklofosamid, vinkristin, prednisolon) og IME (ifosfamide, mitoksantron, etoposid), med eller uten rituksimab.

Polatumumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) er godkjent av Beslutningsforum til behandling av pasienter med R/R DLBCL som ikke er kandidater for HMAS. Denne behandlingen er imidlertid kun anbefalt som aktuell kandidat hos eldre pasienter i Handlingsprogrammet.

Nylig ble behandling med aksikabtagenciciloleucel (Yescarta, CAR-T) besluttet innført til behandling av R/R DLBCL etter to eller flere linjer med systemisk behandling (se Nye Metoder ID2017\_105 [Link](#) og ID2019\_143 [Link](#)). CAR-T behandling er aktuell for yngre pasienter med god allmenntilstand og få komorbiditeter.

## Plassering av Tafasitamab (Minjuvi)-kombinasjonen i behandlingsalgoritmen

Tafasitamab (Minjuvi) + lenalidomid har godkjent indikasjon for residiverende eller refraktære pasienter som ikke er kandidater for HMAS. Metoden vil være aktuell som andrelinjebehandling (etter R-CHOP) hos pasienter som ikke er egnet for intensiv kjemoterapi eller HMAS og som tredjelinjebehandling for pasienter med residiv etter HMAS. Medisinske fagekspertene i Legemiddelverket har kontaktet kan si seg enig i denne plasseringen, men mener at det er behov for klinisk erfaring med kombinasjonen før de kan si noe om hvordan metoden ville plassere seg sammenlignet med Pola-BR og andre aktuelle behandlingsalternativ.

Det er vanskelig å fastslå hva som er relevant komparator i denne metodevurderingen siden godkjent indikasjon favner om flere ulike behandlingslinjer og behandlingen tilpasses individuelt, avhengig av hva pasientene har mottatt i tidligere behandlingslinjer hos en heterogen pasientgruppe. Incyte har valgt R-GemOx (Rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin) som

komparator siden en kliniker de har kontaktet mener at det er et relevant alternativ i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket støtter at R-GemOx kan være en aktuell komparator, men kan ikke utelukke at Pola-BR, som har tilsvarende indikasjon, er en minst like relevant komparator.

## **Behandling med aktuelt legemiddel**

### Indikasjon

Tafasitamab (Minjuvi) er indisert i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av tafasitamab-monoterapi til behandling hos voksne pasienter med R/R DLBCL som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

### Virkningsmekanisme

Tafasitamab (Minjuvi) er et Fc-forsterket monoklonalt antistoff som retter seg mot CD19-antigenet uttrykt på overflaten av pre-B- og modne B-lymfocytter. Ved å binde seg til overflaten av disse B-cellene, eller B-lymfocytterne, medfører dette celledød.

*Lenalidomid* aktiverer lymfocytterne, T-celler og de naturlige dreperceller (NK-celler). I tillegg øker lenalidomid NK-celleuttrykket av overflatemarkøren CD16 (FcγRIII), en reseptor med høy affinitetsbinding til tafasitamab. Dette leder til økt tafasitamab mediert NK-celleaktivering.

### Dosering

Den anbefalte dosen av tafasitamab (Minjuvi) er 12 mg per kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon i sykluser gitt i henhold til tidsplan angitt i [preparatomtalen](#). Hver syklus varer i 28 dager.

I tillegg bør pasienter administrere *lenalidomid*-kapsler selv ved anbefalt startdose på 25 mg daglig på dag 1 til 21 i hver syklus. Startdosen og påfølgende dosering kan justeres i henhold til preparatomtalen for lenalidomid.

Behandling med lenalidomid skal stoppes etter maksimalt tolv sykluser med kombinasjonsbehandling. Pasienter skal fortsette å motta tafasitamab-infusjoner som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dagers syklus, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

### Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene er infeksjoner (73 %), nøyttropeni (51 %), asteni (38 %), anemi (36 %), diaré (36 %), trombocytopeni (31 %), hoste (26 %), perifert ødem (24 %), feber (24 %), nedsatt appetitt (22 %). De vanligste alvorlige bivirkningene var infeksjon (26 %) inkludert lungebetennelse (7 %) og febrilnøyttropeni (6 %). Permanent seponering av tafasitamab (Minjuvi) på grunn av en bivirkning skjedde hos 15 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering av tafasitamab (Minjuvi) var infeksiøse og parasittære sykdommer (5 %), nevrologiske sykdommer (2,5 %) og sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum (2,5 %). Hyppigheten av dosejusteringer eller avbrudd på grunn av bivirkninger var 65 %. De vanligste bivirkningene som førte til avbrudd i tafasitamab (Minjuvi) var blod- og lymfesykdommer (41 %).

I den kliniske studien, L-MIND er det høy forekomst av bivirkninger for alle alvorlighetsgrader. EMA har vurdert at bivirkningsprofilen generelt er som forventet ved hematologiske sykdommer og at bivirkningene er håndterbare. For mer informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med tafasitamab og lenalidomid, henvises det til preparatomtalen for [Minjuvi](#) og [Revlimid](#).

## Effektdokumentasjon

Effekten og sikkerheten av tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av tafasitamab (Minjuvi) som monoterapi er hovedsakelig undersøkt i den kliniske studien L-MIND, en åpen enarmet, fase II-studie som inkluderte voksne pasienter med R/R DLBCL som ikke var kandidater for HMAS (n = 81). En av de tidligere systemiske behandlingene måtte inkludere en CD20-måltrettet behandling. Trettito (39,5 %) pasienter fullførte 12 sykluser med tafasitamab (Minjuvi) og tretti (37,0 %) pasienter fullførte 12 sykluser med lenalidomid.

Det primære effektendepunktet var best objektiv responsrate (ORR), definert som andelen fullstendige og delvise respondenter, som vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC). Andre effektendepunkter inkluderte varighet av respons (DoR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Studien rapporterte etter en data cut-off på 35 måneder:

- Objektiv responsrate (ORR) på 56,8 % (95 % KI: 45,3-67,8)
- Komplett responsrate (CR) på 39,5 % (95 % KI: 28,8-51,0)

Median responsvarighet var på 43,9 måneder (95 % KI: 26,1-NR) for 46 pasienter med ORR og ble ikke nådd hos pasienter med CR (95 % KI: 43,9-NR).

Total overlevelse (OS):

- Etter en median oppfølgingstid på 42,7 måneder (95 % KI: 38,0; 47,2), var 41 (51,3%) av pasientene døde og median OS var 31,6 måneder (95 % KI: 18,3; ikke nådd).

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

- Etter en median oppfølgingstid på 33,9 måneder hadde 42 pasienter (52,5 %) hatt en PFS-hendelse og median PFS var 11,6 måneder (95 % KI: 5,7-45,7).

**Legemiddelverket vurderer** at siden L-MIND er en enarmet studie, kan den ikke alene gi et estimat på relativ effekt av tafasitamab (Minjuvi)- kombinasjonen sammenlignet med annen behandling. I sin innsendelse har firmaet, Incyte etablert relativ effekt basert på en uankret indirekte analyse.

- En uankret indirekte analyse antar at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer er justert for
- Relative effektestimater basert på indirekte sammenlikning av en enarmet studie (dvs. uankret analyse) gir derfor en stor risiko for skjevheter av ukjent størrelse og retning
- Studiepopulasjonen i L-MIND var selektert og utgjorde en populasjon der prognosen trolig vil være bedre enn hos aktuell populasjon i klinisk praksis
- Flere relevante prognostiske og effektmodifiserende faktorer kunne det ikke justeres for i den indirekte sammenlikningen.
- I tillegg er valg av komparator utfordrende
- Antagelsen om at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer er justert for anses ikke oppfylt
- Dermed er den uankrede indirekte sammenlikningen ikke egnet til bruk for å etablere et troverdig estimat for relativ effekt

Legemiddelverket har derfor ikke vurdert den uankrede indirekte sammenlikningen inngående. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet mener pasientpopulasjonen er svært heterogen, som også gjør det vanskelig å oppgi en entydig komparator. De mener også at det, til tross for at det er ønskelig å ta i bruk tafasitamab (Minjuvi)-kombinasjonen, er vanskelig å plassere metoden i behandlingsalgoritmen basert på foreliggende dokumentasjon. Legemiddelverket har oppsummert metodevurderinger fra andre land, som også vurderer at de indirekte analysene er svært usikre.



**Pågående studier:** Fordi datagrunnlaget er begrenset, har tafasitamab (Minjuvi)-kombinasjonen kun fått betinget MT. Som en del av den betingede MT-en har MT-innehaver Incyte forpliktet seg til å sende inn resultater fra studiene L-MIND, Front-MIND og B-MIND. De to sistnevnte er randomiserte kontrollerte studier der tafasitamab (Minjuvi) gis i en annen kombinasjon enn i L-MIND, og Front-MIND er i tillegg i en tidligere behandlingslinje. Resultater fra B-MIND er forventet innen juli 2024, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig egne seg bedre til å beregne kostnadseffektivitet i en annen kombinasjon for pasienter med R/R DLBCL.

## Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet av metoden ved aktuell indikasjon er ikke kvantifisert da Legemiddelverket ikke har vurdert den innsendte analysen inngående.

## Pristilbud

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

## Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. I metodevurderingen fremgår det at medisinske fageksperter mener at omtrent 50 pasienter årlig er et rimelig anslag. Tafasitamab (Minjuvi) gis frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet, dette skiller seg fra legemidlene som benyttes i dag, disse har tidsavgrenset behandlingstid.

## Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom tafasitamab (Minjuvi) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 19.06.2023 kan metoden tas i bruk 1.8.2023.

## Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Minjuvi vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) (29.5.2023<sup>[1]</sup>)
- Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af voksne patienter med kræfttypen recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom, som ikke kan tåle autolog stamcelletransplantation. (29.9.2022<sup>[2]</sup>)
- Skottland (SMC): tafasitamab (Minjuvi®) is not recommended for use within NHSScotland.<sup>[3]</sup> (9.5.2023)
- England (NICE/NHS): Tafasitamab with lenalidomide is not recommended, within its marketing authorisation, for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults who cannot have an autologous stem cell transplant.<sup>[4]</sup> (3.5.2023)

## Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notater fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [Metodevurdering](#)

<sup>[1]</sup> [https://janusinfo.se/download/18.4c616b9e188641e491b1790d/1685359153650/Minjuvi-\(tafasitamab\)-vid-\(DLBCL\)-230529.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4c616b9e188641e491b1790d/1685359153650/Minjuvi-(tafasitamab)-vid-(DLBCL)-230529.pdf)

<sup>[2]</sup> <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/tafasitamab-minjuvi-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-dlbcl>

<sup>[3]</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafasitamab-minjuvi-full-smc2522/>

<sup>[4]</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta883/chapter/1-Recommendations>

## NYE METODER

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

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

Oslo, 22.05.2023

### **Sak til beslutning: ID2020\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)**

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 22.05.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen  
**Barbra Schjoldager Frisvold**  
Spesialrådgiver

## NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

**ID2020\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)**

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.11.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.12.2020, oppdatert 17.08.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	26.08.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14.12.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17.12.2021 Medisinske fagekspertes kontaktet for første gang 08.08.2022 LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket 21.10.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	09.02.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	406 dager. Dette innebærer 308 dager i kø i påvente av tildeling til saksbehandlere.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	17.01.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.01.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	12.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	92 dager hvorav 80 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	16.05.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023

# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 18. april 2023

## **ID2020\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)**

### **Bakgrunn**

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering datert 10.2.2023. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestillingen ID2020\_111: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS).

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering i denne saken, Legemiddelverket skriver «Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte, som har levert i henhold til bestilling. Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering i denne saken fordi valg av komparator er utfordrende, i tillegg til at studiegrunnlaget for Minjuvi-kombinasjonen ikke er egnet til å gi et troverdig estimat på relativ effekt sammenlignet med annen behandling hos aktuell pasientpopulasjon. Følgelig er heller ikke kostnadseffektivitet av metoden ved aktuell indikasjon kvantifisert.»

Behandling av pasienter med R/R DLBCL er avhengig av hva de har mottatt i tidligere linjer, alder og pasientenes allmenntilstand. Dagens behandlingalternativer består av ulike kjemoterapiregimer med eller uten rituksimab eller polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR).

Rundt 400 pasienter får DLBCL årlig. Det er vanskelig å anslå hvor mange som er aktuelle for behandling med Minjuvi-kombinasjonen, men medisinske fageksperter mener at omtrent 50 pasienter årlig er et rimelig anslag.



## Pristilbud

Incyte har 11.4.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
121344	Minjuvi, pulver til infusjonsvæske 200mg	10 792,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP inkl mva og 1 784 650 NOK med maks AUP inkl mva første år. Årskostnaden er beregnet med dosering 12 mg/kg kroppsvekt i henhold til SPC:

- Syklus 1: infusjon på dag 1, 4, 8, 15 og 22 i syklusen.
- Syklus 2 og 3: infusjon på dag 1, 8, 15 og 22 i hver syklus.
- Syklus 4 til sykdomsprogresjon: infusjon på dag 1 og 15 i hver syklus.

Hver syklus varer i 28 dager. Pasienter skal fortsette å motta MINJUVI-infusjoner som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dagers syklus, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Månedskostnaden for Minjuvi er om lag [redacted] RHF-AUP første år.

Minjuvi gis i kombinasjon med lenalidomid kapsler 25 mg daglig på dag 1 til 21 i hver syklus. Behandling med lenalidomid skal stoppes etter maksimalt tolv sykluser med kombinasjonsbehandling, kostnaden for 12 sykluser med lenalidomid er [redacted] RHF-AUP inkl mva.

Pasienter skal fortsette å motta Minjuvi-infusjoner som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dagers syklus, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Årskostnad påfølgende år er [redacted] med tilbudt RHF-AUP inkl mva og 1 406 906 med maks AUP inkl mva.

## Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke estimert inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken, men har beregnet ressursbruk for alternative terapier, polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) og RGeMOx (Rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin).

Sykehusinnkjøp har beregnet ressursbruk med gjeldende og tilbudte RHF-avtalepriser eks mva. Minjuvi gis til pasienten helt til sykdommen videreutvikler seg eller pasienten ikke tåler behandlingen slik at de samlede behandlingkostnadene kan bli høye. Dette skiller seg fra legemidlene som benyttes i dag og som Minjuvi blir sammenlignet mot: disse legemidlene har tidsavgrenset behandlingstid.



Behandlingsalternativ	Årskostnad maksimal AUP eks mva	Årskostnad RHF-AUP eks mva
Tafasitamab (Minjuvi)* + Lenalidomid	2 055 387 NOK	
Pola-BR <sup>§</sup>	879 707 NOK	
RGemOx (4-8 sykluser <sup>#</sup> )	98 608 – 197 216 NOK	

\*tilbudt pris av 12.4.2023, første år med behandling. Behandling med Minjuvi fortsetter til progresjon eller uakseptabel toksisitet <sup>§</sup>Behandling i 6 mnd, avgrenset kur ihht til SPC. <sup>#</sup>jfr tabell 1 i metodevurderingen

Legemiddelverket har ikke beregnet et absolutt prognosetap i denne saken.

### Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. I metodevurderingen fremgår det at medisinske fageksperter mener at omtrent 50 pasienter årlig er et rimelig anslag.

Minjuvi gis frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet, dette skiller seg fra legemidlene som benyttes i dag, disse har tidsavgrenset behandlingstid.

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Minjuvi besluttes innført på møte i Beslutningsforum 22.5.2023 kan metoden tas i bruk 1.7.2023.

### Informasjon om refusjon av tafasitamab (Minjuvi) i andre land

Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att avvakta med behandling med Minjuvi till dess att NT-rådet har genomfört en sammanvägd bedömning av behandlingens värde utifrån den etiska plattformen för prioritering (24.1.2022<sup>1</sup>)

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af voksne patienter med kræfttypen recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom, som ikke kan tåle autolog stamcelletransplantation. (29.9.2022<sup>2</sup>)

Skottland (SMC): under vurdering<sup>3</sup>

England (NICE/NHS): under vurdering<sup>4</sup>

<sup>1</sup> <https://janusinfo.se/download/18.2859d99b17e6d9cce3572ce8/1643013207939/Avvakta-Minjuvi-220124.pdf>

<sup>2</sup> <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/tafasitamab-minjuvi-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-dlbcl>

<sup>3</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafasitamab-minjuvi-full-smc2522/>

<sup>4</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10645>



## Oppsummering

Incyte har 11.4.2023 etter prisforhandling tilbudt en rabattert pris for behandling med tafasitamab (Minjuvi). Sykehusinnkjøp har beregnet ressursbruk ved behandling med Minjuvi i kombinasjon med lenalidomid og aktuelle komparatorer. Dersom Minjuvi besluttes innført på møte i Beslutningsforum 22.5.2023 kan metoden tas i bruk 1.7.2023.

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	17.1.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.1.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	12.4.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.4.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	92 dager hvorav 80 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.	

# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 31.5 2023

## **ID2020\_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)**

### **Bakgrunn**

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering datert 10.2.2023 og Sykehusinnkjøp sitt prisnotat av 18.4.2023.

Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestillingen ID2020\_111: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS).

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering i denne saken, Legemiddelverket skriver «Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte, som har levert i henhold til bestilling. Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering i denne saken fordi valg av komparator er utfordrende, i tillegg til at studiegrunlaget for Minjuvi-kombinasjonen ikke er egnet til å gi et troverdig estimat på relativ effekt sammenlignet med annen behandling hos aktuell pasientpopulasjon. Følgelig er heller ikke kostnadseffektivitet av metoden ved aktuell indikasjon kvantifisert.»

Behandling av pasienter med R/R DLBCL er avhengig av hva de har mottatt i tidligere linjer, alder og pasientenes allmenntilstand. Dagens behandlingsalternativer består av ulike kjemoterapiregimer med eller uten rituksimab eller polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR).





Rundt 400 pasienter får DLBCL årlig. Det er vanskelig å anslå hvor mange som er aktuelle for behandling med Minjuvi-kombinasjonen, men medisinske fageksperter mener at omtrent 50 pasienter årlig er et rimelig anslag.

Sykehusinnkjøp mottok 14.4.2023 pristilbud på tafasitamab (Minjuvi) fra parallellimportør Abacus i Åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer.

## Pristilbud

Abacus har 14.4.2023 i forbindelse med åpen anbudskonkurranse tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
n/a	Minjuvi (Abacus), pulver til infusjonsvæske 200mg	n/a, direkteimportert legemiddel: 10 792,70 NOK	

Pristilbudet er gyldig i avtaleperioden (12 mnd), tentativ varighet til 30.9.2024.

Pristilbudet tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP inkl mva og 1 784 650 NOK med maks AUP inkl mva første år. Årskostnaden er beregnet med dosering 12 mg/kg kroppsvekt i henhold til SPC:

- Syklus 1: infusjon på dag 1, 4, 8, 15 og 22 i syklusen.
- Syklus 2 og 3: infusjon på dag 1, 8, 15 og 22 i hver syklus.
- Syklus 4 til sykdomsprogresjon: infusjon på dag 1 og 15 i hver syklus.

Hver syklus varer i 28 dager. Pasienter skal fortsette å motta Minjuvi-infusjoner som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dagers syklus, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Månedskostnaden for Minjuvi er om lag [REDACTED] RHF-AUP første år.

Minjuvi gis i kombinasjon med lenalidomid kapsler 25 mg daglig på dag 1 til 21 i hver syklus. Behandling med lenalidomid skal stoppes etter maksimalt tolv sykluser med kombinasjonsbehandling, kostnaden for 12 sykluser med lenalidomid er [REDACTED] RHF-AUP inkl mva.

Pasienter skal fortsette å motta Minjuvi-infusjoner som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dagers syklus, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Årskostnad påfølgende år er [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP inkl mva og 1 406 906 med maks AUP inkl mva.

## Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke estimert inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken, men har beregnet ressursbruk for alternative terapier, polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) og RGenOx (Rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin).

Sykehusinnkjøp har beregnet ressursbruk med gjeldende og tilbudte RHF-avtalepriser eks mva. Minjuvi gis til pasienten helt til sykdommen videreutvikler seg eller pasienten ikke tåler behandlingen slik at de samlede behandlingkostnadene kan bli høye. Dette skiller seg fra legemidlene som benyttes i dag og som Minjuvi blir sammenlignet mot: disse legemidlene har tidsavgrenset behandlingstid.



Behandlingsalternativ	Årskostnad maksimal AUP eks mva	Årskostnad RHF-AUP eks mva
Tafasitamab (Minjuvi)* + Lenalidomid	2 055 387 NOK	
Pola-BR <sup>§</sup>	879 707 NOK	
RGemOx (4-8 sykluser <sup>#</sup> )	98 608 – 197 216 NOK	

\*tilbudt pris av 14.4.2023, gyldig i avtaleperioden. Første år med behandling. Behandling med Minjuvi fortsetter til progresjon eller uakseptabel toksisitet <sup>§</sup>Behandling i 6 mnd, avgrenset kur ihht til SPC. <sup>#</sup>jfr tabell 1 i metodevurderingen

Legemiddelverket har ikke beregnet et absolutt prognosetap i denne saken.

### Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. I metodevurderingen fremgår det at medisinske fagekspertene mener at omtrent 50 pasienter årlig er et rimelig anslag.

Minjuvi gis frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet, dette skiller seg fra legemidlene som benyttes i dag, disse har tidsavgrenset behandlingstid.

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Abacus har pr i dag ikke markedsføringstillatelse for sitt produkt. Pristilbudet fra Abacus er gitt i forbindelse med LIS2307 hvor avtaleperiode starter 1.10.2023.

### Informasjon om refusjon av tafasitamab (Minjuvi) i andre land

Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Minjuvi vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) (29.5.2023<sup>1</sup>)

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af voksne patienter med kræfttypen recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom, som ikke kan tåle autolog stamcelletransplantation. (29.9.2022<sup>2</sup>)

Skottland (SMC): tafasitamab (Minjuvi®) is not recommended for use within NHSScotland.<sup>3</sup> (9.5.2023)

England (NICE/NHS): Tafasitamab with lenalidomide is not recommended, within its marketing authorisation, for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults who cannot have an autologous stem cell transplant.<sup>4</sup> (3.5.2023)

<sup>1</sup> [https://janusinfo.se/download/18.4c616b9e188641e491b1790d/1685359153650/Minjuvi-\(tafasitamab\)-vid-\(DLBCL\)-230529.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4c616b9e188641e491b1790d/1685359153650/Minjuvi-(tafasitamab)-vid-(DLBCL)-230529.pdf)

<sup>2</sup> <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/tafasitamab-minjuvi-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-dlbcl>

<sup>3</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafasitamab-minjuvi-full-smc2522/>

<sup>4</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta883/chapter/1-Recommendations>



## Oppsummering

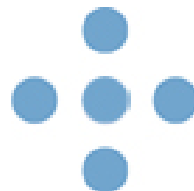
Abacus har 14.4.2023 tilbudt en avtalepris i Åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer.

Sykehusinnkjøp har beregnet ressursbruk ved behandling med Minjuvi i kombinasjon med lenalidomid og aktuelle komparatorer.

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket		
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n/a	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	17.4.2023	LIS2307 tilbudsfrist 17.4.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	31.5.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	45 dager	



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

**Sak 079 – 2023 ID2021\_078 Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom – revurdering**

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

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

**Formål**

Vedlagt oversendes sak angående ID2021\_078 Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom - revurdering.

**Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:**

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

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

1. Sacituzumab govitecan (Trodelvy) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert 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 15.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

*Vedlegg: Notat angående ID2021\_078 Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom - revurdering.*

# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2021\_078 Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom - revurdering**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at sacituzumab govitecan (Trodelvy) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.07.2023, 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 en revurdering av saken. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har i etterkant av beslutning 24.04.2023 utført en vurdering av et nyere datakutt i forbindelse med

prisforhandlingene. Legemiddelverket har mottatt en oppdatert helseøkonomisk modell med oppdaterte data fra datakutt fra februar 2021.

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har i henhold til bestilling for ID2021\_078 gjennomført en hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering for sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom.

Legemiddelverket har vurdert godkjent dokumentasjon og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt fra firma Gilead.

### **Tidligere beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 24.04.2023 (Sak- 045-2023)**

1. Sacituzumab govitecan (Trodelvy) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom.
2. Det er ikke dokumentert at sacituzumab govitecan (Trodelvy) medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet, som er for høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør og gi et konkret motbud.

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et nytt prisnotat.

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

### **Fra metodevurderingen**

#### Om sykdommen

Trippel-negativ brystkreft (TNBK) er en aggressiv form for brystkreft som rammer oftere yngre kvinner enn andre typer, og pasientene har i dag få alternativer til effektiv behandling. Brystkreft er ofte avhengig av de kvinnelige hormonene progesteron og østrogen samt epidermal vekst faktor (EGF) for å vokse. Dersom kreftcellen ikke uttrykker noen av disse faktorene, betegnes sykdommen som trippel negativ. Dette innebærer at målrettet behandling som virker ved å blokkere aktiviteten til disse hormonene og EGF ikke fungerer for trippel-negativ brystkreft, og pasientene har i dag færre tilgjengelige behandlingsmuligheter sammenlignet med pasienter med andre typer brystkreft.

#### Alvorlighet og prognosetap

Inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBK) er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Fra diagnose var 5-års overlevelse for pasienter i Norge med TNBK med spredning 11,8 % i perioden 2017-2021. For pasienter som har sykdomsutvikling etter to tidligere behandlinger er overlevelsen vesentlig dårligere. Legemiddelverket har beregnet at mTNBK for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 22 QALY.

#### Pasientgrunnlag i Norge

Sacituzumab govitecan (Trodelvy) til pasienter med inoperabel eller mTNBK skal først brukes etter to tidligere behandlinger, hvorav minst én må ha vært for kreft med spredning. Pasientene har da få og lite effektive behandlinger tilgjengelig. En medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at 50-60 pasienter med mTNBK vil være aktuelle for behandling med sacituzumab govitecan (Trodelvy) hvert år i Norge.

#### Behandling i norsk klinisk praksis

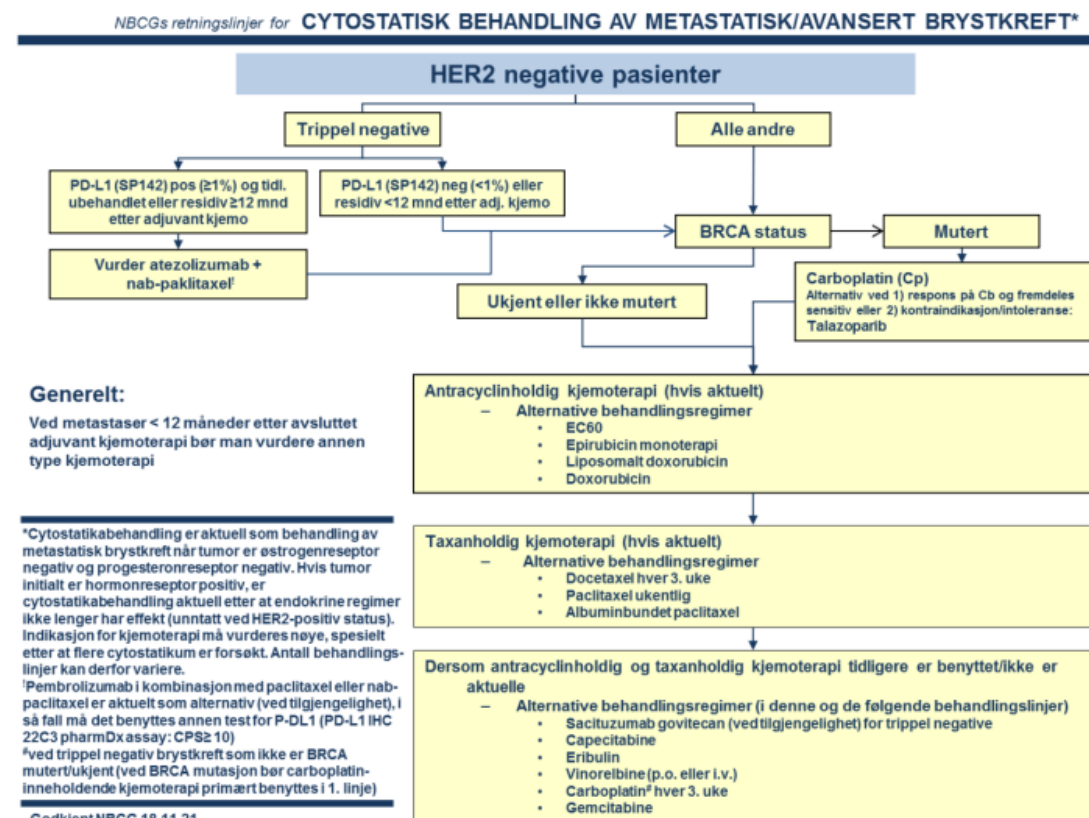
Behandling av TNBK med spredning (mTNBK) består i hovedsak av ulike kjemoterapiregimer, men kan variere noe ut ifra pasientens molekyllære profil og tidligere behandling (se figur 1).

Pasienter med tidligere ubehandlet mTNBK og PD-L1 positiv status, anbefales atezolizumab, en sjekkpunkthemmer, i kombinasjon med nab-paklitaxel. Pembrolizumab, en annen sjekkpunkthemmer, er et alternativ, da i kombinasjon med enten paklitaxel eller nab-paklitaxel.

Kjemoterapi i rekkefølgen antrasykliner, taksaner, kapecitabin/eribulin og vinorelbin/gemcitabin er anbefalt videre behandling. Valg av kjemoterapi vil avhenge av pasientens tidligere behandling og allmenntilstand.

Klinikere har gitt innspill til Legemiddelverket på at pasienter med BRCA-mutasjon vil bli tilbudt både *Poly-ADP ribosepolymerase* (PARP)-hemmere og karboplatin før pasienten er aktuell for behandling med sacituzumab govitecan (Trodelvy).

Figur 1 viser en skematisk fremstilling av behandlingsretningslinjene for mTNBK.



Figur 1 Retningslinjer for cytostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft (6).

## Behandling med aktuelt legemiddel

Sacituzumab govitecan (Trodelvy) er en form for målrettet cellegift som retter seg direkte inn mot kreftcellene ved at cellegiften er festet til et antistoff som binder seg til kreftcellene.

## Indikasjon

Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft (mTNBC) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom

## Virkningsmekanisme

Sacituzumab govitecan (Trodelvy) er et antistoff-legemiddelkonjugat som bindes til kreftceller som uttrykker Trop-2 og internaliseres med påfølgende frisetting av SN-38 (den småmolekylære delen av sacituzumab govitecan) fra en hydrolyserbar linker. Trop-2 er et membranprotein som er mye høyere uttrykt på mange trippel negative brystkreftceller. SN-38 er en topoisomerase I –



hemmer, som er kovalent bundet til antistoffet. Inne i cellen hemmer legemidlet cellens evne til å reparere DNA-skader, og den resulterende DNA-skaden fører til apoptose og celledød.

### Dosering

Anbefalt dose av sacituzumab govitecan (Trodelvy) er 10 mg/kg kroppsvekt, administrert som intravenøs infusjon på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager. Behandling gis frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

### Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med sacituzumab govitecan (Trodelvy) var: diaré (64,5 %), kvalme (64,2 %), nøytropeni (64,2 %), fatigue (52,5 %), alopeci (44,3 %), anemi (43,2 %), oppkast (38,0 %), forstoppelse (36,3 %), nedsatt appetitt (28,1 %), hoste (22,7 %) og smerte i abdomen (20,8 %). De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene hos pasienter behandlet med sacituzumab govitecan var febril nøytropeni (4,5 %) og diaré (3,6 %).

Legemiddelverket beskriver at det er noe mer bivirkninger forbundet med sacituzumab govitecan (Trodelvy) sammenlignet med kjemoterapiregimene som utgjorde komparatorarmen (TPC) i ASCENT-studien. Bivirkningene var generelt håndterbare med kun ca. 5 % av pasientene som seponerte behandling grunnet bivirkninger. Sikkerheten ved bruk av sacituzumab govitecan (Trodelvy) er godt dokumentert gjennom ASCENT-studien. For utfyllende informasjon, henvises det til godkjent [preparatomtale](#) for sacituzumab govitecan (Trodelvy).

### Fra metodevurderingen

#### **Effektdokumentasjon**

Effektdokumentasjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen kommer fra ASCENT-studien, en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie der sacituzumab govitecan (Trodelvy) ble sammenlignet med behandlerens valg av kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, vinorelbin eller gemcitabin) (TBC). Studien inkluderte totalt 529 pasienter med mTNBK som hadde mottatt minimum to tidligere systemiske behandlinger hvorav minst én for avansert sykdom. Studien inkluderte 267 pasienter i Sacituzumab govitecan-armen og 262 pasienter i komparatorarmen, der 14.5 % av pasientene i kontrollarmen ikke mottok studiebehandlingen.

ASCENT-studien viste en klinisk relevant effektfordel av behandling med sacituzumab govitecan (Trodelvy) sammenlignet med kjemoterapi, med en utsatt progresjon og forlenget overlevelse, etter en median oppfølgingstid på 17.7 måneder.

- Sacituzumab govitecan (Trodelvy) hadde en objektiv responsrate (ORR) på 31,1 % mot 4,2 % for kjemoterapi, definert som minst 30 % reduksjon i tumordiameter.
- Behandling med sacituzumab govitecan (Trodelvy) forlenget median tid til progresjon med 3,1 mnd. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) i studien var 4,8 mnd (95% KI: 4,1 – 5,8) og 1,7 mnd. (95% KI: 1,5 – 2,5) for henholdsvis sacituzumab govitecan (Trodelvy) og kontrollarmen.
- Behandling med sacituzumab govitecan (Trodelvy) ga en median overlevelsesgevinst på 4,9 mnd, fra 6,9 mnd (95% KI: 5,9 – 7,7) for behandling i kontrollarmen til 11,8 mnd (95% KI: 10,5 – 13,8) med behandling Sacituzumab govitecan (Trodelvy).

Studien viser at pasienter som behandles med sacituzumab govitecan (Trodelvy) lever lenger enn pasienter som får dagens behandling. ASCENT-studien er av god kvalitet og Legemiddelverket mener det er en styrke at det er gjennomført en direkte sammenlignende studie som viser effekten av sacituzumab govitecan (Trodelvy) sammenlignet med dagens standardbehandling. Legemiddelverket vurderer disse effektene som klinisk relevante, og at effekt og sikkerhet er godt dokumentert i studieperioden (ca. 2 år). Det er likevel noe usikkerhet knyttet til hvor stor nytte behandlingen med sacituzumab govitecan (Trodelvy) vil ha for norske pasienter over tid.

## Opprinnelig helseøkonomisk analyse

Legemiddelfirmaet Gilead har sendt inn en helseøkonomisk modell for behandling med sacituzumab govitecan (Trodelvy) hos pasienter med mTNBK. Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, forutsetningene, men har endret en del forutsetninger i forhold til Gileads base case analyse. For mer detaljer omkring modellen, analysen og Legemiddelverkets vurderinger av effektdokumentasjonen henvises det til [metodevurderingen](#).

I Legemiddelverkets hovedanalyse får en pasient som får behandling med sacituzumab govitecan (Trodelvy) i gjennomsnitt en helsegevinst tilsvarende 0,435 ekstra kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med standardbehandling med kjemoterapi. Legemiddelverket har beregnet at merkostnaden per vunnet QALY ved behandling med sacituzumab govitecan (Trodelvy) vil være rundt 1,75 millioner for de aktuelle legemidlene med dagens legemiddelpriser uten rabatt (maksimal AUP uten mva.), og 1,15 millioner NOK per vunnet leveår. Gileads base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i firmaet sin analyse er 1,44 millioner NOK per vunnet QALY med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.), og 1,03 millioner NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket skriver i sin vurdering av den helseøkonomiske analysen, at ASCENT-studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er av god kvalitet, men median oppfølgingstid på om lag 18 måneder er kort i forhold til en tidshorison i modellen som er på 20 år. En betydelig andel av QALY-gevinsten oppnås i et tidsrom det ikke er data på fra studien. Langtidseffekten av sacituzumab govitecan (Trodelvy) er usikker og en relativt lav overlevelsesgevinst samt en høy pris gjør at selv små endringer i framskrevet totaloverlevelse (OS) har stor innvirkning på inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER).

## Vurdering av nye data sendt inn i forbindelse med nytt pristilbud i etterkant av beslutning 24.04.2023

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket la i sin vurdering av Trodelvy (publisert 19.12.2022) til grunn overlevelsesdata fra den pivotale studien ASCENT med datakutt fra mars 2020. Legemiddelverket hadde på det tidspunktet ikke mottatt pasientdata fra datakuttet februar 2021, men kunne sammenstille kurvevalg for framskriving av totaloverlevelse med KM-data fra det nyeste datakuttet.

Legemiddelverket har nå mottatt en oppdatert helseøkonomisk modell der data fra det nyeste datakuttet er lagt inn. [REDACTED]

I tillegg har Gilead kommet med et nytt pristilbud. [REDACTED]

Gilead har i sin oppdaterte modell også endret beregningen av gjennomsnittlig vekt for pasientene for å i større grad reflektere den aktuelle norske pasientpopulasjonen ved å kun se på europeiske pasienter fra ASCENT-studien. Denne endringen er beskjedent [REDACTED]

I tillegg har Gilead oppdaget en feil i utregningene av relativ doseintensitet (RDI). I opprinnelig innsendt dokumentasjon er RDI beregnet til 94,2 %, i disse beregningene er det kun tatt hensyn til dosereduksjoner og ikke doseutsettelse. Legemiddelverket har ikke mottatt det oppdaterte tallet på RDI fra ASCENT-studien p.t. da disse dataene ikke er ferdig kalkulert fra Gilead sitt hovedkontor. Dette datasettet er forventet levert til Gilead i Norge innen 16. juni. Gilead har selv estimert at en RDI på 90 % vil være et konservativt estimat. Som en del av dokumentasjonen rundt doseintensitet sendte Gilead også en nylig publisert «real-world-studie» der de har sett på behandling med Trodelvy i klinisk praksis. I denne studien var median doseintensitet 80 %, 70 % og 60 % for henholdsvis pasienter med partiell respons, stabil sykdom og progressiv sykdom, noe som samlet gir en RDI under 80 %. Effektestimatene fra studien er i samme størrelsesorden som fra ASCENT-studien. I tillegg har Gilead intervjuet norske medisinske fageksperter som bekrefter at de mener RDI nok vil ligge langt under 94,2 % i klinisk praksis, og antyder en RDI nærmere 75 %, da dette er en gjennombehandlet og relativt syk pasientgruppe.

Legemiddelverket vurderer at de ikke kan legge til grunn en annen doseintensitet enn det som er observert i ASCENT-studien, da de ikke kan vurdere hvordan effektestimaterne er koblet til doseintensitet. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert effekten av å endre RDI, ettersom de ikke ennå har mottatt oppdaterte data på RDI fra ASCENT-studien.

Det er imidlertid data fra ASCENT-studien som tyder på at det ikke er slik at de pasientene som har en lavere RDI, enten gjennom dosereduksjoner eller doseutsettelse, har dårligere effekt av behandlingen enn pasienter som ikke behøver dosejusteringer. Legemiddelverket er imidlertid enige i at 90 % RDI ikke er et usannsynlig eller høyt estimat for den faktiske doseintensiteten fra ASCENT-studien, uten at man kan si dette med sikkerhet før disse dataene foreligger [REDACTED]

[REDACTED] Legemiddelverket mener, i likhet med de medisinske fagekspertene, at det er sannsynlig at RDI i norsk klinisk praksis vil være lavere enn 90 %. Legemiddelverket kan imidlertid ikke utelukke sannsynligheten for at effekten også vil kunne være dårligere i klinisk praksis.

### **Pristilbud**

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

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

Dersom sacituzumab govitecan (Trodelvy) innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 19.06.2023, kan medikamentet tas i bruk fra 15.07.2023.

### **Oppsummering**

Gilead har levert et nytt pristilbud og oppdaterte studiedata fra ASCENT-studien som er vurdert av Legemiddelverket. [REDACTED]

### **Informasjon om refusjon i andre land**

- Sverige: **Innført** 30.06.2022.
- Danmark: Medicinrådet **anbefaler ikke** sacituzumab govitecan til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft (mTNBC), som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved fremskreden sygdom. [...] Medicinrådet opfordrer ansøger til at komme tilbage med et betydeligt bedre pristilbud. Publisert 24.11.2022.
- Skottland (SMC): Sacituzumab govitecan (Trodelvy®) **is accepted** for use within NHS Scotland. Publisert 04.02.2022.
- England (NICE/NHS): Sacituzumab govitecan **is recommended**, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable triple-negative locally advanced or metastatic breast cancer in adults after 2 or more systemic therapies, at least 1 of which was for advanced disease. It is recommended only if the company provides sacituzumab govitecan according to the commercial arrangement. Publisert 17.08.2022.

### **Vedlegg og lenker:**

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport [Metodevurdering](#)

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

**ID2021\_078 Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom**

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.06.2021 Oppdatert 17.08.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	22.11.2021
Beslutning første gang i nye metoder	13.03.2023 og 24.04.2023
Tilleggsnotat mottatt fra Legemiddelverket	07.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.04.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	05.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	06.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	44 dager hvorav 43 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	06.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023

# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 06. juni 2023

## **ID2021\_078 Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom -Revurdering II**

### **Bakgrunn**

Det vises til hurtig metodevurdering datert 08.12.2022 der Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Trodelvy i henhold til bestilling ID2021\_078 og godkjent preparatomtale. I tillegg viser vi til notat datert 05.06.2023 der Legemiddelverket har vurdert nyere datakutt fra den pivotale studien.

Sacituzumab govitecan er et antistoff-kjemoterapikonjugat som består av et antistoff mot Trop-2, som er et membranprotein uttrykt på mange trippel negative brystkreftceller, og govitecan som er en topoisomerase I-hemmer. Dokumentasjonen som ligger til grunn for MT kommer fra ASCENT-studien som er en randomisert, kontrollert fase III-studie der sacituzumab govitecan ble sammenlignet med behandlerens valg av kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, vinorelbin eller gemcitabin). Sacituzumab govitecan hadde en responsrate på 31,1 % mot 4,2 % for kjemoterapi, median progresjonsfri overlevelse på 4,8 mnd mot 1,7 mnd og median overlevelse på 11,8 mnd mot 6,9 mnd. Legemiddelverket vurderer disse effektene som klinisk relevante.

Trodelvy har vært vurdert i Beslutningsforum til aktuell indikasjon to ganger tidligere.

### **Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 13.03.2023**

1. Sacituzumab govitecan (Trodelvy) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom.



2. Det er ikke dokumentert at sacituzumab govitecan (Trodelvy) medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet, som er for høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

### Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 24.04.2023

1. Sacituzumab govitecan (Trodelvy) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom.
2. Det er ikke dokumentert at sacituzumab govitecan (Trodelvy) medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet, som er for høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør og gi et konkret motbud.

Sykehusinnkjøp har i etterkant av siste beslutning gjenopptatt forhandlinger med Gilead og presentert et konkret motbud som ble avvist av leverandøren. Vi har senere mottatt et revidert pristilbud. Gilead har også sendt inn oppdaterte studiedata fra ASCENT-studien, som er vurdert av Legemiddelverket.

### Pristilbud

Gilead har 05.06.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende pris for Trodelvy:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva	RHF-AUP inkl. mva
109980	1 hetteglass, 200 mg	12 311,20 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt RHF-AUP inkl. mva og 1 712 000 NOK med maks-AUP inkl mva. Månedskostnaden for Trodelvy er om lag [redacted] med tilbudt pris. Kostnadene er beregnet med dosering 10 mg/kg gitt intravenøst på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager, i henhold til SPC.

Det er tidligere gitt inn følgende tilbud for Trodelvy til aktuell indikasjon:

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	01.02.2023		
2	29.03.2023		

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på ca 22 QALYs. [redacted]

[redacted]



Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva	1 750 000 NOK/QALY
Tilbudspris mottatt 05.06.2023 ekskl. mva	

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser i år 5 etter innføring [REDACTED]

Pris	Budsjettkonsekvenser (kun legemiddel)
Maks-AUP inkl. mva.	50 millioner NOK
Tilbudspris mottatt 17.03.2023 inkl. mva	

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Trodelvy innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 19.06.2023, kan medikamentet tas i bruk fra 15.07.2023.

### Informasjon om refusjon av sacituzumab govitecan (Trodelvy) i andre land

**Sverige:** Innført.<sup>1</sup> 30.06.2022.

**Danmark:** Medicinrådet anbefaler ikke sacituzumab govitecan til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft (mTNBC), som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved fremskreden sygdom. [...] Medicinrådet opfordrer ansøger til at komme tilbage med et betydeligt bedre pristilbud.<sup>2</sup> Publisert 24.11.2022.

**Skottland (SMC):** Sacituzumab govitecan (Trodelvy®) is accepted for use within NHS Scotland.<sup>3</sup> Publisert 04.02.2022.

**England (NICE/NHS):** Sacituzumab govitecan is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable triple-negative locally advanced or metastatic breast cancer in adults after 2 or more systemic therapies, at least 1 of which was for advanced disease. It is recommended only if the company provides sacituzumab govitecan according to the commercial arrangement.<sup>4</sup> Publisert 17.08.2022.

### Oppsummering

Gilead har levert et nytt pristilbud og oppdaterte studiedata fra ASCENT-studien som er vurdert av Legemiddelverket. [REDACTED]

[REDACTED] Dersom Trodelvy innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 19.06.2023, kan medikamentet tas i bruk fra 15.07.2023.



Asbjørn Mack  
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen  
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	NA	Nei i Beslutningsforum 24.04.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.04.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	05.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	06.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	44 dager hvorav 43 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	

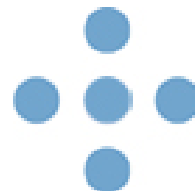
<sup>1</sup> [Trodelvy \(sacituzumabgovitekan\) vid avancerad trippelnegativ bröstcancer \(jan.usinfo.se\)](https://jan.usinfo.se)

<sup>2</sup> [Sacituzumab govitecan \(Trodelvy\) \(medicinraadet.dk\)](https://medicinraadet.dk)

<sup>3</sup> [sacituzumab-trodelvy-final-feb-2022-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](https://scottishmedicines.org.uk)

<sup>4</sup> [Recommendations | Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies | Guidance | NICE](https://www.nice.org.uk/guidance/TA974)





Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## **Sak 080 – 2023 ID2022\_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel**

*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\_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.*

### **Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:**

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

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

1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

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

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

*Vedlegg: Notat angående ID2022\_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.*

# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2022\_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

## **Bakgrunn**

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde til et legemiddel som er innført i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat for ID2022\_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel, og godkjent preparatomtale.

Abbvie har etter avtale med Legemiddelverket ikke levert inn dokumentasjon til en metodevurdering i bestillingen ID2022\_136. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, har Legemiddelverket vurdert at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022\_136 forenkles, og har derfor ikke etterspurt dokumentasjon fra Abbvie. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemiddelet til andre indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum. Det er også innført andre legemidler for tilsvarende indikasjon og disse er inkludert i et anbud.

## **Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum**

Upadacitinib (Rinvoq) er en JAK-hemmer som tidligere er innført i spesialisthelsetjenesten og som omfattes av gjeldende TNFBIO anbud (2306b) for indikasjonene:

- Behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt ID2019\_098 (Sak 071-2020)
- Behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende behandling (DMARDs) ID2020\_080 (Sak 077-2021)
- Behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom  $\geq 12$  år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer ID2021\_085 (Sak 141-2022)

Upadacitinib (Rinvoq) er imidlertid besluttet ikke innført for følgende indikasjoner:

- Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling ID2020\_081 (Sak 104-2021)
- Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel ID2022\_044 (171-2022)

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

## **Fra [Legemiddelverkets notat](#)**

### Om sykdommen

Crohns sykdom er en av sykdommene som går under samlebetegnelsen inflammatorisk tarmsykdom. Det er usikkert hva som forårsaker Crohns sykdom, men trolig er det en kombinasjon av ulike faktorer, blant annet en genetisk sårbarhet. Ved Crohns sykdom er det immunsystemet som reagerer for kraftig, og dersom kortison og immunhemmende midler ikke har effekt kan biologiske legemidler brukes.

## **Alvorlighet og prognosetap**

Ikke beregnet.

## **Pasientgrunnlag i Norge**

Ikke beregnet. Legemidlet vil inngå i anbud. En eventuell innføring av upadacitinib (Rinvoq) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

## **Behandling i norsk klinisk praksis**

Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til behandling av Crohns sykdom i legemiddelanbudene 2206a og 2206b TNF BIO:

- TNF- $\alpha$  (antitumornekrose faktor-alfa)- hemmere: adalimumab og infliximab.
- Interleukin (IL)-hemmer: ustekinumab (IL-12 og IL-23) (ID2016\_064).
- VDZ: Entyvio (vedolizumab) (tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel) (ID2014\_037).

## **Behandling med aktuelt legemiddel**

### Indikasjon

Upadacitinib (Rinvoq) er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

### Virkningsmekanisme

Januskinase (JAK)-hemmer: Ved å senke aktiviteten til enzymet Janus-kinase, reduseres betennelse ved sykdommer som legemidlet er godkjent for.

### Dosering

Induksjon: 45 mg én gang daglig i 12 uker. For pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig terapeutisk nytte etter de første 12 ukene med induksjonsbehandling, kan forlenget induksjon i ytterligere 12 uker med en dose på 30 mg én gang daglig vurderes. Hos disse pasientene bør upadacitinib (Rinvoq) seponeres dersom det ikke vises tegn på terapeutisk nytte etter 24 uker med behandling. Vedlikehold: 15 mg eller 30 mg én gang daglig, basert på den enkelte pasientens tilstand.

### Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med Crohns sykdom var generelt konsistent med den som ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt. Det er utarbeidet et «[kjære helsepersonell](#)»-brev for alle JAK-hemmere, med oppdaterte anbefalinger på grunn av alvorlige bivirkninger.

For mer detaljer se [preparatomtalen](#) til upadacitinib (Rinvoq).

### **Effektdokumentasjon**

Effekt og sikkerhet av upadacitinib (Rinvoq) hos voksne pasienter med Crohns sykdom er vurdert i tre multiser, dobbelt blindede, placebokontrollerte kliniske fase III-studier: to induksjonsstudier, CD-1 (U-EXCEED) og CD-2 (U-EXCEL), og en vedlikeholdsstudie CD-3 (U-ENDURE). I CD-1 og CD-2 ble 1021 pasienter randomisert 2:1 til upadacitinib (Rinvoq) 45 mg én gang daglig eller placebo i 12 uker. De ko-primære endepunktene var klinisk remisjon og endoskopisk respons ved uke 12 for CD-1 og CD-2, hvor resultatene er vist i tabellen under.

	CD-1		CD-2	
	Placebo (n=171)	Upadacitinib 45 mg (n=324)	Placebo (n=176)	Upadacitinib 45 mg (n=350)
<i>Klinisk remisjon* ved uke 12</i>	14 %	40 %	22 %	51 %
Tidligere biologisk svikt	NA	NA	14 %	47 %
Uten tidligere biologisk svikt	NA	NA	29 %	54 %
<i>Endoskopisk respons** ved uke 12</i>	4 %	35 %	13 %	46 %
Tidligere biologisk svikt	NA	NA	9 %	38 %
Uten tidligere biologisk svikt	NA	NA	16 %	52 %

\* Gjennomsnittlig daglig SF  $\leq$  2,8 og APS  $\leq$  1,0 og ingen av dem større enn baseline

\*\* Reduksjon i SES-CD > 50 % fra baseline i induksjonsstudien (eller for pasienter med SES-CD på 4 ved baseline i induksjonsstudien, minst 2-poengs reduksjon fra baseline i induksjonsstudien)

Effektanalysen for vedlikeholdsstudien (CD-3) ble evaluert hos 502 pasienter som oppnådde klinisk remisjon iht. SF/APS med 12-ukers induksjonsbehandling (CD-1 og -2) med upadacitinib (Rinvoq) 45 mg én gang daglig. Pasientene ble re-randomisert (1:1:1) til å motta upadacitinib (Rinvoq) 15 mg, 30 mg eller placebo én gang daglig i opptil 52 uker.

Resultatet for det primære endepunktet for CD-3 er vist i tabellen under.

	CD-3		
	Placebo (n=165)	Upadacitinib 15 mg (n=169)	Upadacitinib 30 mg (n=168)
<i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i>	14 %	36 %	46 %
Tidligere biologisk svikt	9 %	32 %	43 %
Uten tidligere biologisk svikt	33 %	44 %	59 %
<i>Endoskopisk respons** ved uke 52</i>	7 %	28 %	40 %
Tidligere biologisk svikt	4 %	23 %	39 %
Uten tidligere biologisk svikt	18 %	40 %	44 %

\* Gjennomsnittlig daglig SF  $\leq$  2,8 og APS  $\leq$  1,0 og ingen av dem større enn baseline. \*\*

Reduksjon i SES-CD > 50 % fra baseline i induksjonsstudien (eller for pasienter med SES-CD på 4 ved baseline i induksjonsstudien, minst 2-poengs reduksjon fra baseline i induksjonsstudien)

Pasienter som ikke hadde klinisk respons iht. SF/APS på induksjon med upadacitinib (Rinvoq) i uke 12 i CD-1 og CD-2 (122 pasienter) fikk upadacitinib (Rinvoq) 30 mg én gang daglig i ytterligere

12 uker. Av disse pasientene oppnådde 53 % klinisk respons ved uke 24. Av pasientene som responderte i den forlengede behandlingsperioden og fortsatte å få vedlikeholdsbehandling med upadacitinib (Rinvoq) 30 mg, oppnådde 25 % klinisk remisjon og 22 % oppnådde endoskopisk respons ved uke 52.

EMA vurderer at de undersøkte utfallsmålene i studiene viser at upadacitinib (Rinvoq) har bedre effekt enn placebo til å indusere remisjon innen 12 uker. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante for voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom.

### **Helseøkonomi**

I notatet fra Legemiddelverket foreligger det ingen vurderinger av effekt og sikkerhet av upadacitinib (Rinvoq) sammenlignet med andre relevante behandlingsalternativer.

Sykehusinnkjøp etterspurte innspill fra spesialistgruppen, tilknyttet TNFBIO anbudet, om upadacitinib (Rinvoq) kan anses som tilstrekkelig sammenlignbar med de andre legemidlene som inngår i anbudet på Crohns og inkluderes på samme premisser. Det var ikke enighet i spesialistgruppen om upadacitinib (Rinvoq) bør inkluderes i anbudet, først og fremst på grunn av uklarheter med hensyn på bivirkninger ved behandling med upadacitinib (Rinvoq). Flertallet i gruppen mente likevel at Rinvoq bør inkluderes i anbudet på Crohns på samme premisser som de andre legemidlene.

Upadacitinib (Rinvoq) er en JAK-hemmer som tidligere er innført i spesialisthelsetjenesten og som omfattes av gjeldende TNFBIO anbud (2306b) for indikasjonene:

- revmatoid artritt (ID2019\_098)
- psoriasis artritt (ID2020\_080)
- atopisk dermatitt (ID2021\_085)

Upadacitinib (Rinvoq) er imidlertid besluttet ikke innført for følgende indikasjoner:

- ankyloserende spondylitt (ID2020\_081)
- ulcerøs kolitt (ID2022\_044)

### **Om pristilbudet**

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

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemidlet vil sannsynligvis inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

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

### **Oppsummering**

Det foreligger ingen dokumentasjon som sammenligner effekt og sikkerhet ved behandling med upadacitinib (Rinvoq) med de andre legemidlene som inngår i TNFBIO anbudet på Crohns sykdom. Det var ikke enighet i spesialistgruppen tilknyttet TNFBIO anbudet om upadacitinib (Rinvoq) bør inkluderes i anbudet, først og fremst på grunn av uklarheter med hensyn på bivirkninger ved behandling med upadacitinib (Rinvoq). Flertallet i gruppen mente likevel at upadacitinib (Rinvoq) bør inkluderes i anbudet på Crohns på samme premisser som de andre legemidlene. Upadacitinib (Rinvoq) har tidligere blitt innført for indikasjonene revmatoid artritt,

psoriasis artritt og atopisk dermatitt, mens upadacitinib (Rinvoq) er besluttet ikke innført for indikasjonene ankyloserende spondylitt og ulcerøs kolitt. Med tilbudt pris vil upadacitinib (Rinvoq) eventuelt plassere seg i rangeringen for Crohns sykdom som vist i tabellene over.

#### **Informasjon om refusjon i andre land**

- Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.
- Danmark: Anbefaling 22.03.2023: «Medicinrådet har besluttet, at lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning. OBS: Lægemidlet er først anbefalet af Medicinrådet, når lægemiddelrekommandationen er offentliggjort.»  
[Upadacitinib \(Rinvoq\) \(medicinraadet.dk\)](https://medicinraadet.dk)
- Skottland (SMC): Pågående vurdering. Forventet beslutning juni 2023.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2575/>
- England (NICE/NHS): Ingen tilgjengelig informasjon.

#### **Vedlegg og lenker:**

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [Legemiddelverkets notat](#)



## NYE METODER

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

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

Oslo, 02.06.2023

### **Sak til beslutning: ID2022\_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.**

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022\_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering (notat) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 02.06.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen  
Barbra Schjoldager Frisvold  
Spesialrådgiver

## NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

**ID2022\_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel**

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	06.10.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.11.2022 oppdatert 30.05.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	16.12.2019/12.04.2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	15.05.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	16.05.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Pristilbudet fra Abbvie ble mottatt før notatet fra Legemiddelverket.
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.05.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.05.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	10 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	02.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023

# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 26.05.2023

## ID2022\_136: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom

### Bakgrunn

Det vises til bestilling ID2022\_136, godkjent preparatomtale, samt notat fra Legemiddelverket datert 15.05.2023 vedrørende Rinvoq til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Legemiddelverket har vurdert det som hensiktsmessig i denne saken at utredningen forenkles, og har derfor ikke etterspurt dokumentasjon fra Abbvie, men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at Rinvoq har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom. I notatet fra Legemiddelverket foreligger det ingen vurderinger av effekt og sikkerhet av Rinvoq sammenlignet med andre relevante behandlingsalternativer.

Sykehusinnkjøp etterspurte innspill fra spesialistgruppen, tilknyttet TNFBIO anbudet, om Rinvoq kan anses som tilstrekkelig sammenlignbar med de andre legemidlene som inngår i anbudet på Crohns og inkluderes på samme premisser. Det var ikke enighet i spesialistgruppen om Rinvoq bør inkluderes i anbudet, først og fremst på grunn av uklarheter med hensyn på bivirkninger ved behandling med Rinvoq. Flertallet i gruppen mente likevel at Rinvoq bør inkluderes i anbudet på Crohns på samme premisser som de andre legemidlene.

Rinvoq er en JAK-hemmer som tidligere er innført i spesialisthelsetjenesten og som omfattes av gjeldende TNFBIO anbud (2306b) for indikasjonene:

- revmatoid artritt (ID2019\_098)
- psoriasis artritt (ID2020\_080)
- atopisk dermatitt (ID2021\_085)



Rinvoq er imidlertid besluttet ikke innført for følgende indikasjoner:

- ankyloserende spondylitt (ID2020\_081)
- ulcerøs kolitt (ID2022\_044)

### Pristilbud

Abbvie har 15.05.2023 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
040078	Rinvoq depottab 15mg, 98 stk	33 571 ,20 NOK	
515626	Rinvoq depottab 15mg, 28 stk	9 617,70 NOK	
409555	Rinvoq depottab 30mg, 28 stk	19 199,10 NOK	
453618	Rinvoq depottab 45mg, 28 stk	28 780,50 NOK	

Legemiddelkostnadene ved behandling med Rinvoq vil variere avhengig av hvilken dosering som benyttes for den enkelte pasient. Noen pasienter vil ha behov for høyere dosering enn andre. Spesialistgruppen anslo at dersom man klarer å begrense behandling med 30 mg Rinvoq kun til de pasientene som faktisk har effekt av det, vil ca. 1/3 av pasientene som behandles trenge den høye doseringen. Det ble imidlertid understreket at dette anslaget var svært usikkert. Årskostnader og månedskostnader presentert med lav<sup>1</sup> og høy<sup>2</sup> dosering i henhold til preparatomtale er vist under.

	Kostnad per år (NOK)		Kostnad per måned (NOK)	
	Maks AUP	RHF-AUP	Maks AUP	RHF-AUP
Rinvoq (lav dose)				
År 1	182 602		15 217	
År 2	125 036		10 420	
Rinvoq (høy dose)				
År 1	279 018		23 252	
År 2	250 274		20 856	

### LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidlene etter LIS 2206a 2306b er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingsår. Rangeringen baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP. For Rinvoq er legemiddelkostnadene vist både med høy og lav dosering.

<sup>1</sup> Induksjonsdose: 45 mg Rinvoq én gang daglig i 12 uker. Vedlikeholdsdose: 15 mg én gang daglig.

<sup>2</sup> Induksjonsdose: 45 mg Rinvoq én gang daglig i 12 uker + 30 mg Rinvoq én gang daglig i 12 uker. Vedlikeholdsdose: 30 mg én gang daglig.



### Legemiddelkostnad for Rinvoq (upadacitinib) basert på tilbudspris datert 15.05.2023

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Upadacitinib Rinvoq (lav dose)			
Upadacitinib Rinvoq (høy dose)			

### Behandlingskostnader ved Crohns sykdom på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2306b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab Hyrimoz			
Infliximab Zessly			
Ustekinumab Stelara			
Ustekinumab Stelara (høy dose)			
Vedolizumab Entyvio (sc)			
Vedolizumab Entyvio (iv)			
Vedolizumab Entyvio (iv) (høy dose)			

### Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil sannsynligvis inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

### Betydning for fremtidig anskaffelse

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

### Informasjon om refusjon av upadacitinib (Rinvoq) i andre land

**Sverige:** Ingen tilgjengelig informasjon.

**Danmark:** Anbefaling 22.03.2023: «Medicinrådet har besluttet, at lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning. OBS: Lægemidlet er først anbefalet af Medicinrådet, når lægemiddelrekommandationen er offentliggjort.»

<https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/upadacitinib-rinvoq-crohns-sygdom>

**Skottland (SMC):** Pågående vurdering. Forventet beslutning juni 2023.

<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2575/>

**England (NICE/NHS):** Ingen tilgjengelig informasjon.



## Oppsummering

Det foreligger ingen dokumentasjon som sammenligner effekt og sikkerhet ved behandling med Rinvoq med de andre legemidlene som inngår i TNFBIO anbudet på Crohns sykdom. Det var ikke enighet i spesialistgruppen tilknyttet TNFBIO anbudet om Rinvoq bør inkluderes i anbudet, først og fremst på grunn av uklarheter med hensyn på bivirkninger ved behandling med Rinvoq. Flertallet i gruppen mente likevel at Rinvoq bør inkluderes i anbudet på Crohns på samme premisser som de andre legemidlene.

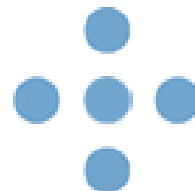
Rinvoq har tidligere blitt innført for indikasjonene revmatoid artritt, psoriasis artritt og atopisk dermatitt, mens Rinvoq er besluttet ikke innført for indikasjonene ankyloserende spondylitt og ulcerøs kolitt.

Med tilbudt pris vil Rinvoq eventuelt plassere seg i rangeringen for Crohns sykdom som vist i tabellene over.

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Kristian Samdal  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	16.05.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	N/A	Pristilbudet fra Abbvie ble mottatt før notatet fra Legemiddelverket.
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	15.05.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	26.05.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	10 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## **Sak 081 – 2023 ID2020\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre**

*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\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.*

### **Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:**

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

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

1. Cannabidiol (Epidyolex) innføres som adjuvant behandling av anfall forbundet med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.
2. Behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med tuberøs sklerose-kompleks.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:

- A. Cannabidiol (Epidyolex) skal gis som tilleggsbehandling ved terapiresistent epilepsi til pasienter med tuberøs sklerose-kompleks fra 2 års alder som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet.
  - B. Før oppstart av behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal anfallstype og anfallsfrekvens registreres i 4 uker. Pasienten skal ha 8 eller flere fokale motoriske anfall uten påvirket bevissthet; fokale anfall med påvirket bevissthet; fokale anfall med videreutvikling til bilaterale tonisk-kloniske krampeanfall og/eller konvulsive anfall (tonisk-kloniske, kloniske og/eller atoniske anfall) i løpet av denne 4 ukers perioden.
  - C. Før oppstart av behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal følgende undersøkelse gjennomføres:
    - Klinisk undersøkelse: Somatisk og nevrologisk
    - Vekt og høyde (barn i vekst)
    - Blodprøver: Hematologi, ASAT/ALAT, gamma-GT (hos voksne), albumin, bilirubin, kreatinin, natrium, kalium, kalsium
    - Serumnivåer av annen behandling
    - Ved høy klobazam/desmetyl klobazam-konsentrasjon før start må dosereduksjon ved oppstart vurderes og må følges. Evt. ta CYP2C19-genotyping for test om poor/rapid metabolizer
    - EEG siste 6 måneder
    - EKG anbefales hos voksne (fra 18 år)
    - Screening av bivirkninger
  - D. Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden
  - E. Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.
  - F. Behandlingen skal avsluttes:
    - dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i TSC-assosierte anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen.
    - ved betydelige tegn til leverpåvirkning (transaminasenivåer >3x og bilirubin >2x referanseverdier) og symptomer
  - G. Det bør også kunne utvises skjønn for enkelte pasienter der man er usikker på effekt, og i de tilfellene bør det åpnes for at effekten evalueres etter 8 til (maksimalt) 12 måneder.

Dette kan være tilfeller hvor man har fått god effekt på andre faktorer som kan påvirke anfallshyppigheten, for eksempel TSC-associated neuropsychiatric disorders (TANDs) som angst, men at pasienten enda ikke har nådd kravet om 30 % reduksjon i løpet av de første 6 månedene.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
  4. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.08.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.



Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.*

# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2020\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at cannabidiol (Epidyolex) innføres som adjuvant behandling av anfall forbundet med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.

Behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med tuberøs sklerose-kompleks.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:

1. Cannabidiol (Epidyolex) skal gis som tilleggsbehandling ved terapieresistent epilepsi til pasienter med tuberøs sklerose-kompleks fra 2 års alder som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet
2. Før oppstart av behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal anfallstype og anfallsfrekvens registreres i 4 uker. Pasienten skal ha 8 eller flere fokale motoriske anfall uten påvirket bevissthet; fokale anfall med påvirket bevissthet; fokale anfall med videreutvikling til bilaterale tonisk-kloniske krampeanfall og/eller konvulsive anfall (tonisk-kloniske, kloniske og/eller atoniske anfall) i løpet av denne 4 ukers perioden.
3. Før oppstart av behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal følgende undersøkelse gjennomføres:

- Klinisk undersøkelse: Somatisk og nevrologisk
  - Vekt og høyde (barn i vekst)
  - Blodprøver: Hematologi, ASAT/ALAT, gamma-GT (hos voksne), albumin, bilirubin, kreatinin, natrium, kalium, kalsium
  - Serumnivåer av annen behandling
  - Ved høy klobazam/desmetyl klobazam-konsentrasjon før start må dosereduksjon ved oppstart vurderes og må følges. Evt. ta CYP2C19-genotyping for test om poor/rapid metabolizer
  - EEG siste 6 måneder
  - EKG anbefales hos voksne (fra 18 år)
  - Screening av bivirkninger
4. Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden
  5. Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.
  6. Behandlingen skal avsluttes:
    - dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i TSC-assosierte anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen.
    - ved betydelige tegn til leverpåvirkning (transaminasenivåer >3x og bilirubin >2x referanseverdier) og symptomer
  7. Det bør også kunne utvises skjønn for enkelte pasienter der man er usikker på effekt, og i de tilfellene bør det åpnes for at effekten evalueres etter 8 til (maksimalt) 12 måneder. Dette kan være tilfeller hvor man har fått god effekt på andre faktorer som kan påvirke anfallshyppigheten, for eksempel TSC-associated neuropsychiatric disorders (TANDs) som angst, men at pasienten enda ikke har nådd kravet om 30 % reduksjon i løpet av de første 6 månedene.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.08.2023, 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 bruksområde for et allerede innført legemiddel i nye metoder. I henhold til bestilling har Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) gjennomført en hurtig metodevurdering ID2020\_074 for cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med kompleks tuberkuløs sklerose (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GW Pharma (International) B.V.

### **Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum**

Cannabidiol (Epidyolex) er innført:

- som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre
- Behandling med cannabidiol skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med Lennox-Gastaut syndrom og Dravet syndrom
- Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:
- Se beslutning i sak 006-2022 [Cannabidiol \(Epidyolex\) \(nyemetoder.no\)](#)

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

## **Fra metodevurderingen**

### Om sykdommen

Tuberøs sklerose kompleks (TSC) er en sjelden genetisk sykdom, som kjennetegnes ved at det dannes svulster (kalt tubere) i ulike organer. Svulstene i seg selv er godartede, men fortrenger normalt vev og påvirker organers funksjon og gir ulike symptomer og komplikasjoner. Vanligst er svulster i hjerne, nyrer, hjerte, lunger og hud. Svulster i hjernen kan gi ulike typer epileptiske anfall. TSC kan også føre til forsinket motorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker (autisme, ADHD og psykiske vansker).

95 % av pasientene med TSC har symptomer fra nervesystemet, hvor epileptiske anfall er det vanligste symptomet. Mange med TSC er plaget av epileptiske anfall flere ganger om dagen, noe som er en stor belastning for pasienten og pårørende. De fleste pasienter har et stort og ofte livslangt behov for omsorg. Så godt som alle typer epileptiske anfall kan forekomme ved TSC, men det er fokale anfall som er dominerende. Fokale anfall uten bevissthetspåvirkning forekommer, mens fokale anfall med bevissthetspåvirkning og med utvikling til bilaterale motoriske utfall er vanligere. 30-40 % har såkalte infantile spasmer, som er en type kramper som oppstår i løpet av de 18 første levemånedene. Tidlig og effektiv behandling av disse krampene kan gi en bedre prognose for den kognitive utviklingen.

90 % av pasienter med TSC opplever en eller flere former for TSC-associated neuropsychiatric disorders (TANDs) i løpet av livet. TANDs kan arte seg ulikt fra pasient til pasient, og kan blant annet omfatte ADHD, psykiske vansker, lærings- eller adferdsproblemer eller autismespekterforstyrrelser. TANDs kan påvirke livskvaliteten til pasientene og deres pårørende i stor grad.

Forekomst av plutselig død i forbindelse med epilepsi (SUDEP) hos TSC-pasienter kan gi økt risiko for død, men er så sjeldent at det trolig ikke vil trekke ned levetiden vesentlig. Komplikasjoner fra andre organer, som lunge og nyrer, kan derimot bidra til at flere TSC-pasienter har kortere forventet levealder. Pasienter uten disse tilleggskomplikasjonene forventes å ha tilsvarende levetid som pasienter med epilepsirelaterte syndromer for øvrig.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at TSC med TSC-assosierte anfall er en svært alvorlig tilstand, og at prognosetapet er svært høyt for pasienter som er aktuelle for behandling med cannabidiol. Det er ikke beregnet absolutt prognosetap (APT). I metodevurderingen av behandling med cannabidiol ved Dravet syndrom (DS) og Lennox-Gastaut syndrom (<sup>1</sup>[106]), ble det beregnet en eksplorativ APT på >30 QALYs. DS og LGS er i likhet med TSC preget av hyppige epileptiske anfall, forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det fødes i gjennomsnitt fire barn med tuberøs sklerose kompleks (TSC) i Norge hvert år. Den totale populasjonen med TSC i Norge er antatt å være 230 personer. Av disse har omtrent 90 % epileptiske anfall, hvorav rundt halvparten kan ha en behandlingsresistent epilepsi. Det forventes at de fleste pasienter med TSC som har behandlingsresistent epilepsi, vil forsøke behandling med cannabidiol, samtidig forventes det en høy seponeringsrate. Det er antatt et pasientantall på rundt 100.

---

<sup>1</sup> Dravet syndrom (DS) og Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er begge epileptiske encefalopatier som debuterer i tidlig alder. Pasientene er født friske, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. Det vises for øvrig til sak 006-2022 der cannabidiol ble innført til behandling av epileptiske anfall ved DS og LGS

## **Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer**

Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser ved Oslo Universitetssykehus beskriver [anbefalt oppfølging og behandling](#) av tuberøs sklerose kompleks. Denne ble sist revidert i 2017. Det er ingen helbredende behandling og de enkelte symptomene behandles hver for seg. Best mulig kontroll på epilepsianfallene beskrives som noe av det viktigste i behandlingen av TSC og at god anfallskontroll er gunstig for prognosen med hensyn på utviklingen av kognitive problemer, psykisk utviklingshemming og autisme. Epilepsi ved TSC behandles etter samme retningslinjer som epilepsi generelt, og en typisk TSC-pasient med epileptiske anfall bruker ofte en kombinasjon av flere antiepileptika med mål om å redusere anfallshyppigheten. I tillegg benyttes ikke-farmakologisk behandling som ketogen diett og vagusnervestimulering.

## **Behandling av Dravet syndrom og Lennox-Gastaut syndrom (ID2018\_081)**

I forbindelse med innføringen av cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), ble det innført start/stoppkriterier for behandling. Klinikere støtter at det også for TSC fastsettes kriterier for når behandlingen bør avsluttes, og at det bør innføres tilsvarende kriterier for TSC-populasjonen. Beslutningsforum besluttet i [sak 006-2022](#) i møte 17.01.2022 å innføre cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre. [Cannabidiol \(Epidyolex\) \(nyemetoder.no\)](#). Det har vært dialog med de samme klinikerne om start/stoppkriterier for behandling av TSC.

## **Behandling med cannabidiol (Epidyolex)**

### Indikasjon

Epidyolex (cannabidiol) er indisert til bruk som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.

### Virkningsmekanisme

Cannabidiol reduserer nevronenes hypereksiterbarhet gjennom modulering av intracellulært kalsium, samt modulering av adenosinmediert signalering ved hemming av cellulært adenosinopptak. Dette er en annen virkningsmekanisme enn andre tilgjengelige antiepileptika.

### Dosering

Cannabidiol foreligger som peroral mikstur i sprøyter á 1 ml eller 5 ml. Anbefalt startdose er 2,5 mg/kg to ganger daglig i 1 uke. Etter 1 uke bør dosen økes til 5 mg/kg to ganger daglig og klinisk respons og tolerabilitet bør evalueres. Dose kan økes ytterligere i ukentlige trinn opptil en anbefalt maksimaldose på 25 mg/kg/dag.

### Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er somnolens (søvnighet), redusert appetitt, diaré, fatigue (utmattelse) og oppkast. I studier av cannabidiol var forhøyede transaminaser (ASAT og ALAT, leverprøver) den vanligste årsaken til seponering. For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for Epidyolex.

## **Effektdokumentasjon**

Relativ effekt av cannabidiol (Epidyolex) er dokumentert gjennom den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien GWPCARE6 med totalt 224 pasienter. I studien ble cannabidiol som tillegg til dagens standardbehandling sammenliknet med standardbehandling og placebo. Studien inkluderte pasienter mellom 1 og 56 år

For å delta i studien måtte pasientene ha:

- Dokumentert TSC og epilepsi
- Stå på stabil behandling (medikamentell eller andre intervensjoner) en måned før screening

- En anfallshyppighet på minst 8 TSC-assosierte anfall<sup>2</sup> i løpet av baselineperioden på fire uker, med minst 1 anfall i løpet av minst 3 av de 4 ukene.

Studiens primærendepunkt var reduksjon i TSC-assosierte epileptiske anfall etter 16 uker sammenliknet med baseline. Pasienter som fikk cannabidiol (Epidyolex) i en dose på 25 mg/kg/dag reduserte anfallshyppigheten med 48,6 % (95% KI: 40,4%-55,8%). Det var også en relativt stor placeboeffekt, og anfallshyppigheten ble redusert med 26,5% (95% KI: 14,9 %-36,5 %) i placebogruppen. Dette ga en reduksjon i anfall på 30 % i cannabidiol-gruppen sammenliknet med placebo. Denne forskjellen var statistisk signifikant og klinisk relevant. Det var ikke signifikant forskjell i andel pasienter i de to armene som oppnådde  $\geq 50$  % reduksjon i anfall, men flere i cannabidiol-armen (36 %) enn i placebo-armen (22 %) oppnådde dette. For TSC-indikasjonen er det ikke spesifisert i indikasjonsordlyden at klobazam skal tas samtidig, selv om subgruppeanalyser tyder på økt effekt på TSC-assosierte anfall med samtidig behandling med klobazam.

Langtidseffekter er undersøkt i en åpen oppfølgingsstudie (GWPCARE6-OLE) med 199 pasienter. Pasienter som fullførte behandlingsperioden i GWPCARE6 kvalifiserte for videre deltakelse i GWPCARE6-OLE for maksimalt ett år (OLE-fasen ble utvidet til totalt 4 år i USA og 3 år i Polen). 99 % av de som fullførte hovedstudien (199 pasienter) deltok videre i OLE-studien. Alle pasientene startet da oppfølgingsstudien med en dosering på 25 mg/kg/dag, og dosen ble deretter justert opp eller ned på bakgrunn av individuell klinisk respons og toleranse.

Legemiddelverket har fått tilgang til data utover publiserte resultater. Resultatene tyder på at effekten av cannabidiol (Epidyolex) opprettholdes i studieperioden på opptil to år, men det er knyttet usikkerhet til dette. Mange av pasientene seponerte av ulike grunner behandling i løpet av studieperioden. Ved 96 uker hadde omtrent halvparten av deltagerne avsluttet studien, og de fleste av disse hadde gått over til andre antiepileptika. Dette kan tyde på at de som opplever effekt av cannabidiol (Epidyolex) fortsatte i studien, mens de som ikke oppnår tilfredsstillende effekt gradvis forlot studien. Det er stor usikkerhet knyttet til hvor godt behandlingseffekten opprettholdes etter 96 uker.

### **Helseøkonomi**

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firma sin innsendte helseøkonomiske analyse. Legemiddelverket har derfor ikke funnet grunnlag for å utarbeide sin egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som SLV vurderer som mest sannsynlig. SLV har ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen inngående, men kun gjort en overordnet vurdering av den innsendte helseøkonomiske analysen.

Noen av de viktigste kildene til usikkerhet i innsendt effektdokumentasjon og den helseøkonomiske analysen er som følger:

- I den helseøkonomiske modellen er cannabidiol-dosering (kostnader) basert på en vedlikeholdsdose á 12 mg/kg/dag. GWPCARE6, derimot, undersøkte effekt og sikkerhet av cannabidiol 25 og 50 mg/kg/dag, og det er studiedata for kohorten som ble randomisert til 25 mg (CBD25-armen) som ligger til grunn for effektdataene i modellen. Det finnes ingen studier som har undersøkt doseringen 10 (eller 12) mg/kg/dag hos pasienter med TSC, og selv om det er støtte for 10 mg doseringen hos pasienter med DS og LGS, er det viktig å påpeke at disse pasientene også ble behandlet med klobazam, noe som øker cannabidiol-nivået. Overførbarheten av resultatene ved bruk av en lavere dose enn i studien er dermed en viktig kilde til usikkerhet.
- Det er per i dag ikke mulig å fastslå på hvilket nivå den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen av cannabidiol (Epidyolex) i norsk klinisk praksis vil være. Legemiddelverket forventer at den mest sannsynlig vil være i tråd med godkjent preparatomtale, det vil si at den vil ligge et sted

---

<sup>2</sup> TSC-assosierte anfall: fokale motoriske anfall uten påvirket bevissthet; fokale anfall med påvirket bevissthet; fokale anfall med videreutvikling til bilaterale generaliserte krampeanfall og generaliserte anfall (tonisk-kloniske, kloniske eller atoniske anfall)

mellom 10 og 25 mg/kg/dag. Doseringen av cannabidiol (Epidyolex) er av stor betydning for IKER. Det er også usikkert i hvor lang tid pasientene vil stå på behandling med cannabidiol (Epidyolex) i norsk klinisk praksis. I GWPCARE6 ble det observert høye seponeringsrater, noe som også er vanlig for andre antiepileptika. Cannabidioldoseringen og forventet behandlingstid i norsk klinisk praksis har begge stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvensene.

- Helserelatert livskvalitet ble målt i studiene, men kunne ikke brukes i den helseøkonomiske modellen. Livskvalitetsvektene ble derfor basert på en vignettstudie. Legemiddelverket mener at livskvalitetsvektene i GW Pharmas base case er forbundet med særlig høy usikkerhet siden de er basert på en vignettstudie og er svært forskjellig fra livskvalitetsmålinger på tilsvarende pasientpopulasjoner fra andre studier.
- Den langsiktige behandlingseffekten av cannabidiol (Epidyolex) er svært usikker, og det er betydelig usikkerhet knyttet til antagelsen om livslang, konstant vedvarende behandlingseffekt av cannabidiol (Epidyolex) etter 16 uker i modellen. Redusert behandlingseffekt over tid er vanlig med behandling med andre antiepileptika, og det er ikke langsiktig evidens som tilsier at dette kan ventes å være annerledes for behandling med cannabidiol (Epidyolex).
- Innsendt dokumentasjon angående nyttetap for pårørende anses av Legemiddelverket som svak og svært usikker.
- Mens det primære endepunktet i GWPCARE6 var reduksjon i TSC-assosierte anfall i forhold til baseline, ble data for den økonomiske analysen basert på data fra post-hoc-analyser på anfallsfrekvens og anfallsfrie dager, som begge viste ikke-signifikante trender.

Effekt av cannabidiol (Epidyolex), sammenlignet med dagens standardbehandling, forventes å være omtrent av samme størrelse ved TSC som ved DS og LGS hvis cannabidiol (Epidyolex) gis i kombinasjon med klobazam. Gitt at cannabidiol gis i kombinasjon med klobazam, og doseringen av cannabidiol er omtrent lik ved TSC som ved DS og LGS, bør dette tilsi at kostnad per QALY for cannabidiol ved TSC er i samme område som kostnad per QALY ved DS og LGS. Behandlingskostnaden for cannabidiol (Epidyolex) kan imidlertid være noe høyere ved TSC enn ved DS og LGS på grunn av forskjeller i indikasjon og doseringsanbefaling. Ved DS og LGS er det spesifisert i indikasjonen at cannabidiol (Epidyolex) skal brukes sammen med klobazam, mens dette ikke er spesifisert ved TSC. Klobazam forsterker effekten av cannabidiol (Epidyolex). Uten klobazam kan det være behov for høyere dosering av cannabidiol (Epidyolex), noe som medfører høyere kostnad. Videre er godkjent maksimaldose høyere ved TSC (25 mg/kg/dag) enn ved DS og LGS (20 mg/kg/dag). Det er likevel usikkert om disse forskjellene vil medføre høyere behandlingstid for cannabidiol (Epidyolex) ved TSC enn ved DS og LGS i klinisk praksis.

### **Pristilbud**

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

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse. Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag i innsendt dokumentasjon og modell for å utarbeide en egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som de vurderer mest sannsynlig. Doseringen av cannabidiol (Epidyolex) er av stor betydning for behandlingstidene, og dermed også for kostnadseffektiviteten.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket har estimert at 112 norske pasienter med TSC er aktuelle for behandling, men det er usikkert hvor stor andel av pasientene som kommer til å stå på behandling over lengre tid. Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser avhengig av hvilken cannabidiol

(Epidyolex) vedlikeholdsdose som ligger til grunn (10 mg/kg – 25 mg/kg) i det året med størst budsjettkonsekvens [REDACTED]

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

Dersom cannabidiol (Epidyolex) blir besluttet innført til anfall i forbindelse med TSC på møte i Beslutningsforum 19.06.2023, kan legemiddelet forskrives til aktuell pasientgruppe fra 01.08.2023.

### **Informasjon om refusjon av cannabidiol (Epidyolex) i andre land**

- Sverige: Epidyolex har ikke subvention.
- Danmark: Har ikke tilskud.
- Skottland (SMC): Epidyolex er innført “for use as adjunctive therapy of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) for patients 2 years of age and older”. This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.
- England (NICE/NHS): Ingen informasjon tilgjengelig om indikasjonen TSC.

### **Vedlegg og lenker:**

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



## NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse  
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar  
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 20.12.2022

**Sak til beslutning: ID2020\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.**

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 19.12.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen  
**Karianne Mollan Tvedt**  
Spesialrådgiver

## NYE METODER

**Sekretariatet Nye metoder**

Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

### ID2020\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	25.02.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26.10.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30.09.2021
Klinikere kontaktet for første gang	25.05.2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	27.04.2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27.04.2022 24.06.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07.06.2022 30.06.2022
Rapport ferdigstilt:	28.11.2022
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	25.02.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26.10.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30.09.2021
Klinikere kontaktet for første gang	25.05.2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	27.04.2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27.04.2022 24.06.2022
Saksbehandlingstid:	459 dager hvorav 35 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 424 dager, hvorav 186 dager i kø i påvente av tildeling av saksbehandler
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.10.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.10.2022 03.02.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	12.10.2022 20.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	27.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	152 dager hvorav 79 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 50 dager på endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 24 dager
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	27.04.2023
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	04.05.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023

# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 27. april 2023

## **ID2020\_074: Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre**

### **Bakgrunn**

Det vises til hurtig metodevurdering datert 28.11.2022, der Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestilling ID2020\_074 og godkjent preparatomtale.

Tuberøs sklerose kompleks (TSC) er en sjelden genetisk sykdom som kjennetegnes ved at det dannes svulster i ulike organer. I Norge finnes det ca. 230 pasienter med TSC, hvor opptil 90 % av disse har epilepsi. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har minst 50 % av TSC-pasientene med epilepsi behandlingsresistent epilepsi. De anslår at omtrent 100 pasienter kan være aktuelle for behandling med cannabidiol, men at antallet kan øke dersom cannabidiol vil forsøkes i tidligere behandlingslinjer.

Dagens standardbehandling består av flere ulike typer antiepileptika, samt ikke-farmakologisk behandling som ketogen diett og vagusnervestimulering. En typisk pasient med anfall forbundet med TSC bruker ofte en kombinasjon av flere antiepileptika med mål om å redusere anfallshyppigheten.

Legemiddelverket har ikke beregnet absolutt prognosetap (APT) i denne metodevurderingen, men mener at TSC med TSC-assosierte anfall er en svært alvorlig tilstand, og at prognosetapet er svært høyt for pasienter som er aktuelle for behandling med cannabidiol.

Epidyolex er tidligere innført ved beslutning i Beslutningsforum (17.01.2022) til adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre (ID2018\_081).

### **Pristilbud**

Jazz Pharmaceuticals har 20.04.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:



Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
400959	Epidyolex mikstur 100 mg/mL, 100 mL	15 544,90 NOK	

Prisen som lå til grunn for beslutning om innføring av sak ID2018\_081, [REDACTED]

Kostnadene ved behandling med cannabidiol er knyttet til kroppsvekt. Legemiddelverket skriver at det er utfordrende å tallfeste gjennomsnittsalderen for TSC-populasjonen som er aktuell for behandling med cannabidiol i Norge siden det ikke er god statistikk tilgjengelig. Både barn og voksne vil behandles. Ved en eventuell innføring av cannabidiol vil man forsøke behandling til pasienter som ikke har hatt god nok effekt av tilgjengelig behandling som finnes per i dag, følgelig vil behandlingen være mindre aktuell til de aller yngste pasientene.

Leverandøren har i innsendt dokumentasjon og modell lagt til grunn en vedlikeholdsdose på 12 mg/kg per dag. Legemiddelverket forventer at vedlikeholdsdosen mest sannsynlig vil være i tråd med godkjent preparatomtale, det vil si at den vil ligge et sted mellom 10 og 25 mg/kg/dag. Det finnes ingen studier som har undersøkt doseringen 10 mg/kg/dag hos pasienter med TSC, og effektdataene i modellen baserer seg på studiearmen der pasienter var randomisert til 25 mg/kg dosering.

Gjennomsnittspasienten fra studien (GWPCARE6) var 14 år med kroppsvekt 43 kg. I tabellen under er årskostnader for kroppsvekt 20 kg, 43 kg og 75 kg presentert med vedlikeholdsdose på hhv. 10 mg/kg og 25 mg/kg.

Kroppsvekt	Vedlikeholdsdose	Årskostnad maks AUP	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
20 kg	10 <sup>1</sup> mg/kg daglig	113 478 NOK	
20 kg	25 mg/kg daglig	283 694 NOK	
43 kg	10 <sup>1</sup> mg/kg daglig	243 977 NOK	
43 kg	25 mg/kg daglig	609 943 NOK	
75 kg	10 <sup>1</sup> mg/kg daglig	425 542 NOK	
75 kg	25 mg/kg daglig	1 063 854 NOK	

Legemiddelkostnad i vedlikeholdsår er vist i tabellen over. Opptitrering medfører at første års legemiddelkostnad er noe lavere enn for vedlikeholdsår.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse. Legemiddelverket har derfor ikke funnet grunnlag i innsendt dokumentasjon og modell for å utarbeide en egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som de vurderer mest sannsynlig. Doseringen av cannabidiol er av stor betydning for behandlingskostnadene, og dermed også for kostnadseffektiviteten.

<sup>1</sup> Antatt vedlikeholdsdosering dosering basert på SPC: 10mg/kg/dag – 25 mg/kg/dag. Det mangler effektdata for pasienter med TSC som får en lav vedlikeholdsdose dose på 10 mg/kg/dag.



I forbindelse med innføringen av cannabidiol som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), ble det innført start/stoppkriterier for behandling (15). Klinikere støtter at det også for TSC fastsettes kriterier for når behandlingen bør avsluttes, og at det bør innføres tilsvarende kriterier for TSC-populasjonen.

## Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at 112 norske pasienter med TSC er aktuelle for behandling med cannabidiol i 2022, men det er usikkert hvor stor andel av pasientene som kommer til å stå på behandling over lengre tid. Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn (10 mg/kg – 25 mg/kg) i det året med størst budsjettkonsekvens:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	25 – 63 millioner NOK
Avtalepris mottatt 20.04.2023 inkl. mva	

## Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom cannabidiol blir besluttet innført til anfall i forbindelse med TSC på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet forskrives til aktuell pasientgruppe fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

## Informasjon om refusjon av cannabidiol (Epidyolex) i andre land

Sverige: Epidyolex har ikke subvention<sup>2</sup>.

Danmark: Har ikke tilskud<sup>3</sup>.

Skottland (SMC)<sup>4</sup>: Epidyolex er innført “for use as adjunctive therapy of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) for patients 2 years of age and older”. This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

England (NICE/NHS)<sup>5</sup>: Ingen informasjon tilgjengelig om indikasjonen TSC.

## Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse. Legemiddelverket har derfor ikke funnet grunnlag i innsendt dokumentasjon og modell for å utarbeide en egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som de vurderer mest sannsynlig.

Dersom cannabidiol blir besluttet innført til anfall i forbindelse med TSC på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet forskrives til aktuell pasientgruppe fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

<sup>2</sup> <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20171228000012>

<sup>3</sup> <https://www.medicinpriser.dk/default.aspx>

<sup>4</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cannabidiol-epidyolex-tsc-full-smc2402/>

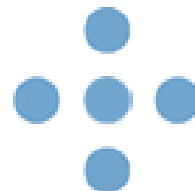
<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/search?q=Epidyolex&ndt=Guidance>



Asbjørn Mack  
Fagsjef

Christina Kvalheim  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.10.2022	Endelig rapport mottatt: 30.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.10.2022	03.02.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	12.10.2022	20.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	27.04.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	152 dager hvorav 79 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 50 dager på endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 24 dager.	



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## **Sak 082 – 2023 ID2018\_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – 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**

Velagt oversendes sak angående *ID2018\_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – ny pris.*

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Lomitapid (Lojuxta) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.
2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er fortsatt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2018\_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – ny pris.*



# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2018\_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – 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 og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at lomitapid (Lojuxta) ikke innføres til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er fortsatt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

### **Bakgrunn**

Saken gjelder vurdering av nytt pristilbud.

Det vises til tidligere saker i Bestillerforum 19.11.2018, sak 179-18, ID2018\_115, der Bestillerforum ba Sykehusinnkjøp utarbeide et prisnotat for lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Notatet ble behandlet i Bestillerforum 18.3.2019, Sak 45-19, der Bestillerforum besluttet at det ikke skal bestilles en metodevurdering. Det vises videre til beslutning i Bestillerforum 17.6.2019, der Bestillerforum ba Sykehusinnkjøp utarbeide et

oppdatert prisnotat som inkluderer estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Beslutningsforum tok den 30.03.2020 i sak 28-2020 følgende beslutning:

1. *Lomitapid (Lojuxta®)* innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.
2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Nytt pristilbud ble behandlet i Beslutningsforum den 22.06.2020 i sak 64-2020. I denne saken ble også kostnader til aferesebehandling belyst. Beslutningsforum opprettholdt beslutningen fra sak 28-2020. I det interregionale fagdirektørmøtet 09.06.2022 vurderte fagdirektørene at nytt pristilbud fortsatt var altfor høy i forhold til den dokumentert effekten av behandlingen. Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 9. juni 2022 ble tatt til orientering i Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 20.06.2022.

Det er ikke gjennomført metodevurdering for denne metoden. Beslutningen ble tatt på bakgrunn av ulike innspill til Bestillerforum og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Amryt Pharmaceuticals DAC har den 28.04.2023 etter prisforhandling gitt et nytt pristilbud som er vesentlig endret siden sist.

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

### **Om sykdommen**

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) er en svært sjelden, arvelig tilstand med autosomal dominant arvegang. Tilstanden fører til opphevet eller sterkt nedsatt funksjon av LDL (low-density lipoprotein)-reseptor på levercellene. LDL-reseptor fjerner LDL-kolesterol fra blodet. Ved ubehandlet HoFH vil kolesterolverdiene hos disse pasientene være meget høye (15-30 mmol/L), typisk cirka fire ganger så høyt kolesterolnivå som normalt. Hjerter-karsykdom kan utvikle seg allerede i barnealder, og død kan eventuelt inntreffe før 20-årsalder.

**Alvorlighet og prognosetap** er ikke beregnet men HoFH er en svært sjelden, arvelig tilstand.

### **Pasientgrunnlag i Norge**

Legemiddelverket har tidligere fått tilbakemelding fra klinikere ved Lipidklinikken, OUS om at det per juli 2018 var 12 pasienter med HoFH i Norge, og at fire (muligens fem) av disse pasientene ville kunne være aktuelle for behandling med lomitapid (Lojuxta).

### **Finansieringsansvar**

Lomitapid (Lojuxta) var tidligere finansiert av folketrygden. Helse – og omsorgsdepartementet (HOD) besluttet i 2016 at det ikke skulle ytes individuell stønad til lomitapid (Lojuxta) før en metodevurdering er gjennomført. Finansiering av lomitapid (Lojuxta) ble overført til RHF-ene fra 01.02.2019. [REDACTED]

### **Behandling i norsk klinisk praksis**

Dagens behandling består av livsstiltak, lipidsenkende midler som statiner (blåresept), ezetimibe (blåresept), gallesyrebindere (blåresept), PCSK9 hemmer (blåresept) og LDL-aferese, en prosedyre som ligner dialyse. Selv ved bruk av disse lipidsenkende midler og ukentlig aferese, vil få pasienter nå behandlingsmål. Produsenten skriver at dagens standardbehandling har begrenset effekt hos denne pasientgruppen (50% når ikke behandlingsmål).

Lomitapid (Lojuxta) vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få HoFH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Med lomitapid (Lojuxta) som supplerende behandling vil man kunne oppnå anbefalt behandlingsmål, og dermed redusere behovet for PCSK9-hemmer og LDL-aferese.

## **Behandling med lomitapid (Lojuxta)**

### Indikasjon

Lomitapid (Lojuxta) er indisert som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-aferese hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Genetisk bekreftelse av HoFH bør innhentes når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolesterolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypothyreoidisme) må utelukkes.

### Virkningsmekanisme

Lomitapid (Lojuxta) er en selektiv hemmer av mikrosomalt transportprotein (MTP), et intracellulært lipidtransportprotein som finnes inne i det endoplasmatiske retikulum, og som sørger for binding og transportering av forskjellige lipidmolekyler mellom membraner. Hemming av MTP reduserer lipoproteindannelsen og de sirkulerende konsentrasjoner av lipoproteintransporterende lipider, inkludert kolesterol og triglyserider.

### Dosering

Behandling bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av lipidforstyrrelser. Medikamentet finnes i kapsler med ulik dosering, og tas en gang daglig, ved sengetid. Anbefalt startdose er 5 mg daglig. Dosen økes gradvis over uker for å minimere forekomst og alvorlighetsgrad av gastrointestinale bivirkninger og forhøyede aminotransferasenivåer. Behandlingen med lomitapid er livslang.

### Bivirkninger

Alvorligste bivirkning under behandling er avvikende leveraminotransferaser. Vanligst rapportert er gastrointestinale effekter, noen ganger av alvorlig karakter. De er sett hyppigere under fasen med doseeskalering, og reduseres straks pasienten er etablert på høyeste tolererte lomitapid-dose.

## **Pristilbud**

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

## **Kostnadseffektivitet**

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet men i tidligere utredninger og saksfremlegg (Sak 064-2020) i Beslutningsforum har kostnader til aferese blitt belyst. Her ble det beskrevet at lomitapid (Lojuxta) vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få pasientene med homozygote familiær hyperkolesterolemi uten tilstrekkelig LDL reseptor rest-funksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Det ble opplyst at det kunne dreie seg om opptil 6 nye brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet begrenses ytterligere. Kliniker Sykehusinnkjøp HF var i kontakt med, viste til at behandling med lomitapid (Lojuxta) kan være aktuell for pasienter som ikke tolererer- eller ikke har tilstrekkelig effekt av aferese, og vil også kunne være et behandlingsalternativ etter andre kolesterolsenkende legemidler og aferese. Årskostnaden for aferese ble beregnet til om lag 555 000 NOK (705 000 NOK dersom én tapt arbeidsdag/skoledag pr uke hensyntas). Estimert av kostnader til aferese er ikke oppdatert etter beslutningen i sak 064-2020.

Hittil er det benyttet lave doser lomitapid (Lojuxta), men dersom det blir mer erfaring med legemidlet, og det kan benyttes til flere pasienter kan det være aktuelt med høyere doser,

eksempelvis 40 mg. Leverandøren har markedsføringstillatelse også for høyere styrker, men har kun markedsført de laveste styrkene i Norge. Dersom det er behov for å dosere med styrker som ikke er markedsført, som for eksempel 15 mg, endres årskostnadene.

### **Budsjettkonsekvenser**

Det er ikke utført beregninger av budsjettkonsekvenser

### **Betydning for fremtidig anskaffelse**

Dersom lomitapid (Lojuxta) blir besluttet innført av Beslutningsforum 19.06.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 15.07.2023.

### **Informasjon om refusjon i andre land**

- Sverige: det fremgår i et notat om evinakumab1 at Lojuxta er «ei subventionerat», ellers ingen informasjon.
- Skottland (SMC): lomitapide (Lojuxta®) is not recommended for use within NHS Scotland2.
- Danmark (Medicinrådet) og England (NICE): ingen relevant informasjon

### **Vedlegg og lenker:**

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

### ID2018\_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – ny pris

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.10.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum	23.09.2019
Beslutning første gang i nye metoder	27.09.2021 Sist vurdert 09.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.04.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	28.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.05.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	44 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 18 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	16.05.2023
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023

# Notat

**Til:**

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

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 16. mai 2023

## **ID2018\_115: Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – prisnotat 7**

### **Bakgrunn**

Vi viser til prisnotat 5 av 29.5.2020.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 27.9.2021 (basert på prisnotat 5):

1. Lomitapid (Lojuxta) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.
2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen, men prisen for legemiddelet er altfor høy i forhold til dokumentert effekt.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Vi viser til Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 9.6.2022 (Basert på prisnotat 6 av 27.5.2022).

Fagdirektørene vurderer at årskostnaden fortsatt er altfor høy i forhold til den dokumentert effekten av behandlingen.

Det anses ikke nødvendig å fremme en ny sak til Beslutningsforum, men referere fagdirektørenes vurdering av pristilbudet.

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 9. juni 2022 ble tatt til orientering i Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 20.06.2022.



## Pristilbud

Amryt Pharma har 28.4.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
484855	Lojuxta kapsel 5 mg, 28 stk	245 497,20 NOK	
144665	Lojuxta kapsel 10 mg, 28 stk	245 497,20 NOK	
077346	Lojuxta kapsel 20 mg, 28 stk	245 497,20 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 3 200 231 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 tablett daglig (5, 10 eller 20 mg daglig) i henhold til SPC. Dersom dosering krever flere tabletter, feks 15 mg, 40 mg eller 60 mg ihht til SPC blir årskostnaden dobbel eller trippel. Månedskostnaden for Lojuxta er om lag [redacted] RHF-AUP.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2018\_115), herunder forslag om alternativ avtale. Sykehusinnkjøp viser her de fire siste tilbudene som er vurdert:

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
4	29.5.2020		
5	20.8.2021		
6	27.5.2022		
7 (dette)	16.5.2023		

## Kostnadseffektivitet

Det er ikke utført beregninger av kostnadseffektivitet. Vi viser til prisnotat av 29.5.2020.

## Budsjettkonsekvenser

Det er ikke utført beregninger av budsjettkonsekvenser

## Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Lojuxta blir besluttet innført av Beslutningsforum 19.06.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 15.07.2023.

## Informasjon om refusjon av lomitapid (Lojuxta) i andre land

Sverige: det fremgår i et notat om evinakumab<sup>1</sup> at Lojuxta er «ei subventionerat», ellers ingen informasjon.

Skottland (SMC): lomitapide (Lojuxta<sup>®</sup>) is not recommended for use within NHS Scotland<sup>2</sup>.

Danmark (Medicinrådet) og England (NICE): ingen relevant informasjon.

<sup>1</sup> <https://janusinfo.se/download/18.339522d417a50d7716d681b/1624869749748/Evinakumab-vid-homozygot-familj%C3%A4r-hyperkolesterolemi-tidig-bedomningsrapport-210422.pdf>

<sup>2</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lomitapide-lojuxta-nonsubmission-95614/>



## Oppsummering

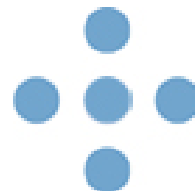
Amryt Pharma har levert et nytt pristilbud som er vesentlig endret siden sist. Pristilbudet tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP Dersom Lojuxta blir besluttet innført av Beslutningsforum 19.06.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 15.07.2023.

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	Sist vurdert 9.6.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	3.4.2023	Ny dialog innledet
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	28.4.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.5.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	44 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 18 dager.	





Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## **Sak 083 – 2023 ID2017\_101 Emtricitabin / tenofovirdisoproksilfumarat (Truvada) som pre- eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-1-infeksjon**

*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\_101 Emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-1-infeksjon.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (Truvada) innføres som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-smitte hos voksne og ungdom med høy risiko.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 09.06. 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2017\_101 Emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (Truvada)*  
*som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-1-infeksjon.*

# Notat

---

**Til:** Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

**Fra:** Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

**Dato:** 07.06.2023

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

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

## **ID2017\_101 Emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-1-infeksjon**

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

### **Anbefaling fra fagdirektørene**

Fagdirektørene anbefaler at emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (Truvada) innføres som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-smitte hos voksne og ungdom med høy risiko.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

### **Bakgrunn**

Statens Legemiddelverk (Legemiddelverket) viser til følgende bestilling i Bestillerforum for nye metoder 23.10.2017 for ID2017\_101: *En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-1-infeksjon.*

Leverandør har ikke levert dokumentasjon til metodevurdering for dette oppdraget. Emtricitabin/tenofovir (Truvada) fikk markedsføringstillatelse (MT) i EMA i 2016 til PrEP i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-smitte hos voksne og ungdom med høy risiko.

PrEP med emtricitabin/tenofovir ble dekket på blå resept (§ 4 Legemidler ved smittsomme sykdommer) før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-01-2018. Emtricitabin/tenofovir har ikke vært metodevurdert tidligere.

Nå er det generisk konkurranse for emtricitabin/tenofovir, og legemiddelkostnaden er betydelig redusert. RHF'ene har etter anbudskonkurranse avtaler for emtricitabine/tenofovir disoproxil som dekker PrEP. Gjeldende avtalepris tilsvarer en årlig kostnad per pasient på [REDACTED] (RHF-AUP inkl. mva.) ved dosering én tablett én gang daglig. PrEP kan brukes enten daglig eller ved behov, og for pasienter som tar PrEP ved behov vil årlig kostnad være lavere enn dette.

#### Aktuell indikasjon

Pre-eksposisjonell profylakse (PrEP): emtricitabin/tenofovir Truvada er indisert for pre-eksposisjonell profylakse i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-smitte hos voksne og ungdom med høy risiko.

Om lag 2 000 pasienter bruker PrEP i Norge.

*Saken ble lagt frem for Bestillerforum den 22.05.2023 med følgende anbefaling fra Legemiddelverket:*

PrEP med emtricitabin/tenofovir er etablert praksis over en lengre periode, effekten er dokumentert og kostnaden er lav. Legemiddelverket anbefaler at oppdraget gitt Legemiddelverket for ID2017\_101, kvitteres ut med dette notatet.

Bestillerforum fattet følgende beslutning i sak 094-2023: *Bestillerforum for nye metoder utkvitterer oppdraget.* Notatet kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

#### **Vedlegg og lenker:**

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Saksnotat til Bestillerforum 22.05.2023

## NYE METODER

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

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

Oslo, 25.05.2023

### **Sak til beslutning: ID2017\_101 Emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot HIV-infeksjon**

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2017\_101 Emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot HIV-infeksjon

Bestillerforum for nye metoder fikk et notat fra Statens legemiddelverk til gjennomgang i møtet 22.05.2023. Bestillerforum for nye metoder besluttet følgende: Bestillerforum for nye metoder utkvitterer oppdraget. Notatet kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Med vennlig hilsen  
**Helene Örtahgen**  
Spesialrådgiver

#### **NYE METODER**

**Sekretariatet Nye metoder**

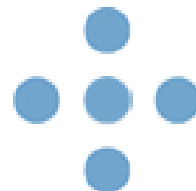
Tlf: 913 04 388

E-post: [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no)

## Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

### **ID2017\_101 Emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-1-infeksjon**

<b>LOGG</b>	<b>Dato/Saksbehandlingstid</b>
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	23.10.2017
Oppdrag gitt av Bestillerforum	23.10.2017, utkvittert 22.05.2023
Notat fra Legemiddelverket mottatt	12.05.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	NA
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	NA
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	NA
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## Sak 084-2023 Nye metoder sin strategi for 2023 - 2028

*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

Evalueringen av Nye metoder fra 2021 pekte på at det mangler en strategi for hvordan ressursene som brukes på metodevurdering skal utnyttes best mulig. Nye metoder har behov for å skape større grad av samsvar mellom systemets ambisjonsnivå og virkeområde på den ene siden, og saksbehandlingskapasitet på den andre. Særlig innen legemiddelområdet vil det være viktig å utvikle løsninger og tiltak som kan føre til mer effektiv og raskere saksbehandling.

Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) har i Oppdragsdokument 2022 til RHF-ene om Nye metoder bedt om et strategisk dokument for videreutviklingen av systemet, som inkluderer håndtering av persontilpasset medisin og medisinsk utstyr samt bruk av mini-metodevurderinger.

Strategien er utarbeidet av de regionale fagdirektørene og sekretariatet for nye metoder. Strategien har vært diskutert med referansegruppene til Nye metoder på fire møter og i heldags fagdag med alle aktørene inkludert Nye metoder sine brukerrepresentanter.

### Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder godkjenner *Nye metoder sin strategi for 2023-2028* (evt. med de endringer som kom frem under behandling av saken).

Oslo, 09. juni 2023

Inger Cathrine Bryne  
administrerende direktør

### Vedlegg:

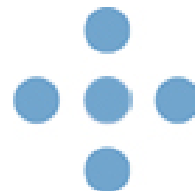
1. Nye metoder sin strategi 2023-2028

Postadresse:  
Helse Vest RHF  
Postboks 303 Forus  
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:  
Nådlandskroken 11  
Stavanger

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



Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## **Vedlegg 1      Nye metoder sin strategi**

*Saksdokumentet er unntatt offentlighet jf. Off. loven §4 utsatt offentlighet.*





Møtedato: 19.06.2023

Vår ref.:  
23/00030

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

## Sak 085- 2023 Eventuelt

**Postadresse:**  
Helse Vest RHF  
Postboks 303 Forus  
4066 Stavanger

**Elektronisk adresse:**  
[post@helse-vest.no](mailto:post@helse-vest.no)  
[www.helse-vest.no](http://www.helse-vest.no)

**Besøksadresse:**  
Nådlandskroken 11  
Stavanger

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