

Beslutningsforum for nye metoder

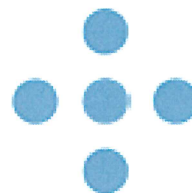
Innkalling og saksdokumenter

Dato: 26. august 2019

Kl.: 10.30 – 12.00

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen

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



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

Deres ref.

Vår ref.:
2019/30

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 19.08.2019

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. august 2019 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 26. august 2019 klokka 10.30
Møtested: Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

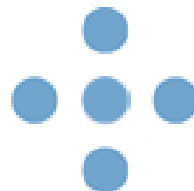
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Mette Nilstad på tlf. 917 18 308.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 71-2019 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 26. august 2019:

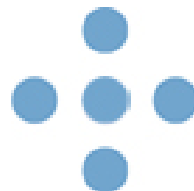
Saksnr.	Sakstittel
Sak 71-2019	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 72-2019	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 17. juni 2019
Sak 73-2019	ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda®) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III.
Sak 74-2019	ID2017_115 Nivolumab (Opdivo®) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.
Sak 75-2019	ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®) for behandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon.
Sak 76-2019	ID2018_047 Doravin (Pifeltro®) til behandling av HIV-infeksjon
Sak 77-2019	ID2018_048 Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil (Delstrigo®) til kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon
Sak 78-2019	ID2019_042 Dolutegravir/lamivudine kombinasjonsjonstabletter (Dovato®) til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon
Sak 79-2019	ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Sak 80-2019	ID2017_098 Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av levercellekarsinom
Sak 81-2019	ID2016_009 Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader
Sak 82-2019	ID2016_076 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose og intermediaær operativ risiko
Sak 83-2019	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 84-2019	Referatsaker 1. E-post fra Lars Bø, leder for Nasjonal Kompetansetjeneste for MS, vedr. inklusjon til RAM-MS studie 2. Henvendelse fra Melanomforeningen, vedr. adjuvant behandling av malignt melanom.

	3. E-poster fra enkeltpersoner knyttet til adjuvant behandling av malignt melanom, <i>unntatt offentlighet, jf. off.lova §13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd 1.</i>
Sak 85-2019	Eventuelt

Stjørdal, 19. august 2019

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 72 - 2019 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2019

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2019 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2019 godkjennes.

Stjørdal, 19. juni 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2019

Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2019/31

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

Sted/Dato:
Gardermoen 26. august 2019

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	17. juni klokka 10.30
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen

Tilstede

Navn:	
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør Helse Sør-Øst RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Geir Tollåli	fagdirektør Helse Nord RHF – etter fullmakt fra administrerende direktør Lars Vorland
<i>Sekretariatet:</i>	
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
<i>Bisittere:</i>	
Henrik Sandbu	fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør Helse Vest RHF
Jan Frich	fagdirektør Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	Statens Legemiddelverk
Randi Spørck	seksjonsleder, Helse Nord RHF
Asbjørn Mack	forhandlingsleder legemidler, Sykehusinnkjøp HF
Iselin Syversen	rådgiver forhandlinger, Sykehusinnkjøp HF
Tommy Juhl Nielsen,	avdelingsleder. Sykehusinnkjøp HF

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, Helsedirektør (observatør)
	Olav V. Slåttebrekk, ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør

Sak 57-2019 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 58-2019 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 27. mai 2019

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. mai 2019 godkjennes.

Sak 59-2019 ID2018_068 Certolizumab pegol (Cimzia®) til behandling av plakkpsoriasis

Beslutning:

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

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

Certolizumab pegol (Cimzia®) innføres ikke til behandling av plakkpsoriasis.

Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved certolizumab pegol (Cimzia) kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til bruk ved behandling av plakkpsoriasis.

Sak 60-2019 ID2017_096 Kabozantinib (Cabometyx®) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom

Beslutning:

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

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

Kabozantinib (Cabometyx®) innføres ikke til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom.

Kostnaden for kabozantinib (Cabometyx®) er for høy. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår er høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt det absolutte prognosetap som er beregnet for denne pasientgruppen. Det er også usikkerhet knyttet til data for total overlevelse.

Sak 61-2019 ID2015_051 Dinutuximab beta (Qarziba®) til behandling av høyrisiko neuroblastom og relapserende/refraktært neuroblastom

Beslutning:

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

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

1. *Dinutuximab beta (Qarziba®)* kan innføres til behandling av høyrisiko neuroblastom og relapserende/refraktært neuroblastom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Sak 62-2019 ID2017_114 Vonicog alfa (Veyvondi®) til behandling av von Willebrands sykdom 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 behandlingsmetode.

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

1. Vonicog alfa (Veyvondi®) kan innføres til behandling av von Willebrands sykdom hos voksne.
2. Legemiddelet må inngå i framtidige LIS-anbud og kan først tas i bruk fra neste anbud, som trer i kraft 1. november 2019.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

**Sak 63-2019 ID2017_106 Nivolumab (Opdivo®) til behandling av
avansert eller tilbakevendende ventrikkelkreft etter
to eller flere tidligere systemiske terapier**

Saken utsettes.

**Sak 64-2019 ID2018_108 Buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal®) til
behandling av opioidavhengighet**

Beslutning:

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

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

1. *Buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal®)* kan innføres til behandling av opioidavhengighet.
2. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Preparatet kan tas i bruk fra 15. juli 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.
4. Inntil det er opparbeidet tilstrekkelig erfaring med denne behandlingen, skal preparatet bare forskrives og administreres av spesialisthelsetjenesten.

**Sak 65-2019 ID2018_057 Osimertinib (Tagrisso®) til behandling av
ikke – småcellet lungekreft med T790M-mutasjon – ny
vurdering**

Beslutning:

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

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

Osimertinib (Tagrisso®) innføres ikke til andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon.

Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

Sak 66-2019 Prinsippnotat- alternative prisavtaler

Beslutning:

Saken sendes tilbake til Sykehusinnkjøp HF og den bes fremmes via fagdirektørene i RHF-ene.

Sak 67-2019 Pertuzumab (Perjeta®) til behandling av HER2-positive metastatisk og tidlig brystkreft

Beslutning:

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

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

1. Pertuzumab (Perjeta) innføres for neoadjuvant og adjuvant behandling, avgrenset til pasienter med lymfeknutepositiv brystkreft.
2. Den nye avtalen er også en revisjon av eksisterende tilleggsavtale for metastatisk HER2-positiv brystkreft, som ble innført før prinsippet om flat rabatt, og anses som mer hensiktsmessig enn dagens avtale.
3. Hovedprinsippet om flat rabatt ligger fortsatt fast.
4. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
5. Avtalen skal følges opp med tilhørende rapportering til Beslutningsforum innen 15. juni 2020.
6. Avtalen trer i kraft fra 15. juli 2019.

Sak 68-2019 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 4. juni 2019 tas til orientering.

Sak 69-2019 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

1. Brev fra Melanomforeningen, av 7. juni 2019, ang. adjuvant-behandling for føflekkpasienter (malignt melanom)
2. Brev fra Global Coalition for melanoma patient advocacy av 5. juni 2019, ang. adjuvent behandling for Melanoma pasienter (føflekkreft)
3. Brev fra Roald Nystad av 5. juni 2019, ang. adjuvent behandling av Melanoma pasienter (føflekkreft)
4. E-post fra Lars Aasgaard av 6. juni 2019, ang. MS

Beslutning:

Fremlagte saker tas til orientering

Sak 70-2019 Eventuelt

A. Prinsipielle sider av trukket markedsføringstillatelse

Beslutning:

Fagdirektørene i RHF-ene bes komme tilbake med en sak som belyser hvordan saker skal håndteres i Nye metoder når søknad om markedsføringstillatelse (MT) er trukket.

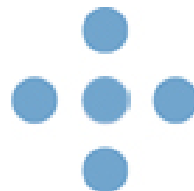
Gardermoen, 26. august 2019

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 73 – 2019 ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III

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 ad. *Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Pembrolizumab (Keytruda®)* kan innføres til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.
5. I mangel av modne data må firma sende oppdaterte data til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring av denne metoden. Det forutsettes at

det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og Statens legemiddelverk som konkretiserer leveransen av data før legemiddelet kan tas i bruk. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_067 *Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. august 2019

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

ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III

Anbefaling fra fagdirektørene

Pembrolizumab (Keytruda®) kan innføres nå til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.

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

Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.

Det foreligger ikke modne data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall. I mangel av modne data må firma sende oppdaterte data til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring av denne metoden. Det forutsettes at det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og Statens legemiddelverk som konkretiserer leveransen av data før legemiddelet kan tas i bruk. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

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 (SLV) har gjennomført hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). SLV har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling *ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen:

Melanom (føflekk-kreft) er en av de kreftformer som øker raskest i forekomst i Norge, og er blant de vanligste kreftformer hos både menn og kvinner. I 2017 ble det registrert 2222 nye tilfeller, en økning fra 2114 tilfeller i 2016 og nær en 20-dobling siden Kreftregisteret startet registreringen i 1952. Forekomsten har vært stabil i yngre aldersgrupper. Økningen kommer hovedsakelig av flere tilfeller hos menn over 70 år. Medianalderen ved diagnosetidspunktet (uansett stadium) var i perioden 2013–2017 65 år. Prognosen ved melanom er i stor grad avhengig av kreftens stadium ved diagnosetidspunktet. Høyere stadium tilsier økt risiko for residiv (tilbakefall) og metastaser. Det anslås at omtrent halvparten av alle pasienter som behandles for melanom får tilbakefall. For pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III), vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2–3 år.

Alvorlighet og prognosetap: Basert på innspill fra kliniske eksperter og på en svensk registerstudie anslår SLV at den aktuelle pasientpopulasjonen er ca 60 år. SLV vurderer at melanom stadium III er alvorlig. SLV antar at den aktuelle populasjonen som i dag ikke mottar aktiv behandling (ingen adjuvant behandling) har et absolutt prognosetap (APT) som ligger i overkant av 10 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge: Ifølge kliniske eksperter SLV har vært i kontakt med ble det i 2017 operert 217 pasienter med melanom stadium III i Norge. Klinikerne anslår at omkring 10 % av disse ikke vil være aktuell for adjuvant behandling med pembrolizumab etter reseksjon på grunn av komorbiditet. SLV estimerer at cirka 200 nye melanompasienter årlig er aktuelle for adjuvant behandling. For de i denne gruppen som har grunnsykdom i stadium III er pembrolizumab (Keytruda®) en mulig adjuvant behandling.

Om medikamentet

Pembrolizumab er en PD-1 hemmer, et monoklonalt antistoff som blokkerer T-cellenes PD-1-reseptorer. Dette gjør at T-cellene kan aktiveres og angripe tumorceller i stedet for å bli inaktivert av tumorcellenes PD-L1 og PD-L2 – ligander.

200 mg pembrolizumab gis intavenøst hver 3. uke. Ved adjuvant behandling av melanom skal medikamentet gis inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil ett år.

De hyppigst rapporterte bivirkninger ved bruk av pembrolizumab er diare, kvalme, kløe, utslett, utmattethet og bivirkninger knyttet til inflammasjon i ulike organer.

SLV har nå i to separate saker også vurdert *Nivolumab(Opdivo®)* til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV og *Dabrafenib(Tafinlar®)* i kombinasjon med *trametinib (Mekinist®)*: *Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon*. Basert på tilgjengelig dokumentasjon for alle de tre sakene, var det nødvendig med en ny gjennomgang av denne metodevurderingen. Denne rapporten (Versjon 2, oppdatert 30.05.2019) er derfor en oppdatert utgave av tidligere publisert *Hurtig metodevurdering av Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III*.

Behandling i norsk klinisk praksis:

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Retningslinjene angir at lymfeknutemetastaser konsekvent skal behandles med lymfeknutetoalekt (reseksjon). Alt lymfeknuteholdig vev og omkringliggende fettvev i regionen skal fjernes kirurgisk. Dette vil redusere sjansen for tilbakefall i dissekert lymfeknutestasjon.

Inntil nylig har kun interferon alfa-2b vært godkjent til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har fått gjennomført kirurgi, men har høy risiko for residiv. Det er dokumentert at adjuvant behandling med interferon alfa-2b kan forlenge tiden til tilbakefall av sykdom, men det er ikke sikkert dokumentert at slik behandling er livsforlengende. Ifølge norske retningslinjer tilbys derfor ikke adjuvant behandling med interferon alfa-2b rutinemessig til pasienter som er operert for lymfeknutemetastaser i norsk klinisk praksis i dag. Dagens norske retningslinjer tilrår tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III som har fått utført reseksjon, for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen. SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er «ingen behandling»/observasjon.

Norsk melanomgruppe har informert om at Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer vil bli oppdatert innen svært kort tid. *Se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 19. juni 2019.*

Norsk melanomgruppe anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom. Behandlingen bør starte senest 3 måneder etter operasjon. Adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet.

Sykehusinnkjøp sin spesialistgruppe innen onkologi støtter denne oppdatering.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er hovedsakelig basert på den randomiserte, dobbelblindete, fase III-studien KEYNOTE-054, hvor adjuvant behandling med pembrolizumab i inntil ett år etter gjennomgått reseksjon ble sammenlignet med placebo. Resultater fra studien viste at adjuvant behandling med Keytruda ga signifikant lengre tid til tilbakefall av sykdom sammenlignet med placebo. Etter en median oppfølgingstid på 15,1 måneder (data cut-off oktober 2017), viste pasientene i pembrolizumab-armen forlenget tid til tilbakefall av sykdommen (HR=0,57; 98,4 % KI=0,43-0,74; $p<0,001$). På dette tidspunktet var median tilbakefallsfri overlevelse (RFS) ikke nådd i pembrolizumab-armen, og var 20,4 måneder i placeboarmen. Ved data cut-off hadde 15,2 % av pasientene i pembrolizumab-armen utviklet fjernmetastaser (alene eller i kombinasjon med lokoregionalt tilbakefall) sammenlignet med 27,3 % av pasientene i placeboarmen. På nåværende tidspunkt er overlevelsedata fra KEYNOTE-054 svært umodne. Ved data cut-off var kun 4,9 % og 6,9 % av pasientene døde i henholdsvis pembrolizumab-armen og placeboarmen i studien.

Effektdata fra KEYNOTE-054 er svært umodne på nåværende tidspunkt. For å kunne modellere hele livsforløpet til den aktuelle pasientpopulasjonen, er den helseøkonomiske modellen supplert med eksterne data. Tiden fra pasienten får et lokoregionalt tilbakefall til progresjon til fjernmetastatisk sykdom er basert på «real world evidence» fra det amerikanske kreftregisteret (SEER), og tiden fra pasienten får fjernmetastatisk sykdom til død er basert på en innsendt nettverksmetaanalyse. SLV har ikke vurdert disse inngående i denne metodevurderingen. Resultatet av analysen drives i all hovedsak av tiden pasienten tilbringer som tilbakefallsfri, og analysen har en grunnleggende antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdom også medfører forlenget tid til død.

SLV mener sikkerhet og effekt med hensyn til tilbakefallsfri overlevelse på kort sikt er godt dokumentert. Foreliggende datagrunnlag er ikke tilstrekkelig til å anslå størrelsen

på en eventuell langtids overlevelsesgevinst ved adjuvant behandling med pembrolizumab.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt analyse. Analysens resultater hviler i hovedsak på en sentral antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. SLV mener det hadde vært ønskelig å kunne justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til effekt på totaloverlevelse (OS), men dette er ikke mulig i den helseøkonomiske modellen. Dette gjør det vanskelig å beregne en troverdig kostnadseffektivitetsbrøk.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med pembrolizumab (Keytruda®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 193 millioner NOK maks. AUP inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører en budsjettkonsekvens på i overkant av ■ millioner NOK det femte budsjettåret.

Hovedforklaring til forskjellene mellom rapporten fra SLV og prisnotat fra Sykehusinnkjøp er at Sykehusinnkjøp bruker siste tilbudspris fra MSD. I SLVs rapport er det estimert 203 nye melanompasienter stadium III og IV i år fem. Pasienter med stadium III utgjør om lag 139 pasienter, eller 68% av totalt litt over to hundre aktuelle pasienter i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

MSD har i tillegg levert inn analyser der administrasjonskostnader er inkludert, men ikke kostnader utover dette. Inklusjon av disse kostnadene øker budsjettvirkningene med omtrent to millioner NOK i det femte budsjettåret.

Legemiddelverkets vurdering

Studien KEYNOTE-054 er i utgangspunktet velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, men effektdata fra KEYNOTE-054 er svært umodne på nåværende tidspunkt. For å kunne modellere hele livsforløpet til den aktuelle pasientpopulasjonen, er den helseøkonomiske modellen supplert med eksterne data. SLV mener det er en stor svakhet med den innsendte analysen at den er sammensatt av dokumentasjon fra relativt mange ulike kilder. I seg selv vil dette bidra med en vesentlig grad av usikkerhet i analysen, men den korte oppfølgingstiden og de til dels svært umodne resultatene fra studien gjør at resultatet av analysen drives i all hovedsak av antagelsen om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død.

Pembrolizumab har vist signifikant forlengelse av RFS i adjuvant behandling av malignt melanom. SLV mener at adjuvant behandling med pembrolizumab kan gi en overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling, men det er ikke mulig å anslå størrelsen på denne overlevelsesgevinsten med tilstrekkelig grad av troverdighet basert på den dokumentasjon som er tilgjengelig. SLV kan derfor ikke beregne

kostnadseffektiviteten av den adjuvante behandlingen med pembrolizumab. SLV velger å ikke etablere noen hovedanalyse med tilhørende IKER.

Anbefalinger om behandling i Danmark, Sverige og Storbritannia

Medisinrådet i Danmark anbefaler fra 13. mars 2019 pembrolizumab som mulig standardbehandling til pasienter med føflekk-kreft stadium III og lymfeknuteinvolvering etter komplett reseksjon. Medisinrådet vurderer at det er et rimelig forhold mellom den kliniske merverdi av pembrolizumab og de forventede omkostninger forbundet med adjuvant og etterfølgende behandling. Når det foreligger en interimanalyse med overlevelsesdata i 2022, vil Medisinrådet ta opp saken igjen. Det skal utarbeides felles regional behandlingsveiledning. Inntil da vurderer Medisinrådet at pembrolizumab kan likestilles med nivolumab til adjuvant behandling av pasienter med komplett resessert melanom stadium III og lymfeknuteinvolvering på bakgrunn av effekt og bivirkninger. Det anbefales at regionene velger det regime som er forbundet med de laveste omkostninger.

I Sverige anbefaler NT-rådet til Landstingen 31. januar 2019 at Opdivo og Keytruda bør anvendes til adjuvant behandling av melanom med høy risiko for recidiv.

I Storbritannia er pembrolizumab tilgjengelig for bruk finansiert av «The Cancer Drug Fund» som et mulig valg for adjuvant behandling av stadium III melanom med lymfeknutespredning hos voksne som har hatt komplett reseksjon. NICE gir nå ingen anbefalinger om bruk av adjuvant immunoterapi på denne indikasjon. De viser til studien KEYNOTE-054, usikkerheten ved begrensede data i den og behovet for mer evidens etter lenger oppfølging.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Melanom stadium III er en alvorlig sykdom. Absolutt prognosetap er beregnet til å være i overkant av 10 QALY. Det er i studien KEYNOTE-054 vist at pembrolizumab har signifikant effekt på tilbakefall av sykdom. Det er mulig at adjuvant behandling også kan gi gevinst på overlevelse. Dataene er svært umodne, og det er umulig å fastslå størrelsen på denne gevinsten. Selv om adjuvant behandling bare skulle vise seg å føre til utsettelse av tilbakefall, er det en gevinst for pasientene å leve lenger uten tilbakefall. Forutsatt at adjuvant behandling gir både forlenget tid til tilbakefall og at færre pasienter får tilbakefall, kan det eventuelt forventes reduserte kostnader for pasientene som unngår tilbakefall og for tidlig død.

Det er ikke mulig å beregne en kostnadseffektivitetsratio (IKER). Sykehusinnkjøp har med tilbudt LIS AUP inkl mva beregnet kostnad for denne behandling per pasient til [REDACTED] NOK. Antall pasienter beregnet å være aktuelle for denne behandling er anslått til 139, og de totale kostander i år fem er beregnet til [REDACTED] NOK. Ved å ta i bruk adjuvant behandling til hele eller deler av pasientgruppen, med alle eller bare noen av legemidlene omtalt i denne saken, anslås kostnadene å ligge mellom [REDACTED] MNOK og [REDACTED] MNOK med LIS AUP (inkl mva). På det nåværende tidspunkt foreligger det dokumenterte resultater på forlenget tid til tilbakefall, men ikke tilstrekkelige data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelsen. Historiske data og foreløpige data fra den omtalte studien tilsier at det trolig er en overlevelsesgevinst når det er forlenget tid til tilbakefall. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.

På denne bakgrunn anbefaler fagdirektørene at pembrolizumab (Keytruda®) innføres nå til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III, men at et tidsbetinget vilkår må følge beslutningen for å sikre ny gjennomgang når modne data foreligger. Firma må sende inn oppdaterte data til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring av metoden. Det forutsettes at det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og Statens legemiddelverk som konkretiserer leveransen av data før legemiddelet tas i bruk. Når modne data foreligger, vil denne beslutningen tas opp til ny vurdering.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er ikke mulig å beregne kostnadseffektivitet.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Det er vist forlenget tid til tilbakefall av sykdom. Det kan være en mulig økt overlevelse, men det er ikke mulig å beregne størrelsen på denne.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Ja, nivolumab til stadium III og IV og dabrafenib + tremetinib til stadium III med BRAF-mutasjon.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei

	Metode	Kommentar
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Ja. Prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja, forutsatt at firma leverer nye data senest tre år etter innføring av metoden. Det forutsettes at det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og Statens legemiddelverk som konkretiserer leveransen av data før legemiddelet tas i bruk. Når modne data foreligger, vil denne beslutningen tas opp til ny vurdering.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Nasjonale retningslinjer må oppdateres i tråd med beslutningen i Beslutningsforum RHF.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til metodevurdering: Hurtig metodevurdering ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III - [Versjon 2 - oppdatert 30-05-2019](#)
4. Samlet notat vedr. melanomrapportene ID2017_115, ID2018_010 og ID2018_067) - [Link](#)
5. Adjuvant behandling av melanom stadium III & IV Prisnotat Adjuvant melanom fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 19. juni 2019,

NYE METODER

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

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

Oslo 07. august 2019

Saker til beslutning: ID2017_115 Nivolumab (Opdivo), ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar) og ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda)

Herved oversendes tre hurtig metodevurderinger utarbeidet av Statens legemiddelverk. Rapportene er innen samme terapiområde og må sees på samtidig ved beslutning.

ID2017_115: Hurtig metodevurdering for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV. *Datert 23.05.2019.*

ID2018_010: Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon. *Datert 29.05.2019*

ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III. *Datert 30.05.2019.*

I tillegg oversendes følgende:

1. Samlenotat fra Statens legemiddelverk hvor resultat og vurderinger fra de tre rapportene blir oppsummert
2. Prisnotat som dekker alle tre metodene fra Sykehusinnkjøp HF, LIS

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingene, samlenotat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.08.2019 klarert at rapportene kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	16.06.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	27.08.2018
Kontakt med produsent opprettet	28.05.2018
Dokumentasjon mottatt	05.07.2018
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	12.10.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	05.09.2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	Versjon 1: 01.02.2019 Versjon 2: 30.05.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	20.06.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	07.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	07.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 19.11.2018 Mottatt 21.11.2018
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	211 dager, hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos SLV 209 dager. Oppdatert rapport (versjon 2) ferdigstilt 118 dager etter versjon 1. Total behandlingstid 329 dager.
---	--

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 19. juni 2019
Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

**ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist):
Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon**

**ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon
av melanom stadium III**

**ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom
stadium III og IV**

Bakgrunn

Legemiddelverket har ferdigstilt tre hurtige metodevurderinger for adjuvant behandling av melanom etter fullstendig reseksjon for legemidlene Keytruda (pembrolizumab), Opdivo (nivolumab) og Tafinlar i kombinasjon med Mekinist (dabrafenib og trametinib). Man har utredet sakene parallelt og gitt en samlet vurdering, selv om det er ulikheter i metodologi og tilgjengelige data. Felles for alle er indisert behandling i inntil 12 måneder etter fullstendig reseksjon.

I Legemiddelverket sin rapport er det estimert mellom 69 til 203 nye melanompasienter innen de ulike stadiene (Stadium 3,4 og Stadium 3 med BRAF mutasjon) i år fem. I rapporten har man beregnet at melanom for denne populasjonen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10-13 QALY.

Kostnadseffektivitet

Nivolumab (Opdivo) og pembrolizumab (Keytruda)

Legemiddelverket har ikke kunnet regne ut en IKER for nivolumab eller pembrolizumab fordi dataene ikke er tilstrekkelige til å slå fast hvor stor OS-gevinsten vil være. Det er for stor usikkerhet knyttet til beregning av inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER). Dette er ikke en unik situasjon for nivolumab og pembrolizumab. Preparatene ble innført i spesialisthelsetjenesten for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom hvor man hadde samme utfordring at IKER ikke kunne beregnes på grunn av umodne data.

Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist)

Med tilbudspris (LIS AUP), er merkostnad for Tafinlar og Mekinist [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). IKER for Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) [REDACTED]

Legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser

Behandlingskostnadene ved å ta i bruk adjuvant behandling vil være ulik for de tre legemidlene, fordi det er forskjeller i pasientgrunnlag og pris. Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra alle selskapene.

[REDACTED]

I tabellene under er legemiddelkostnad beregnet med nye tilbudspriser, inklusiv administrasjonskostnader, per pasient og totalt.



Legemiddelkostnad (inklusive administrasjonskostnader) ved å behandle en pasient i adjuvant setting

Produkt	Maks AUP inkl. mva NOK	LIS AUP inkl. mva NOK
Nivolumab (Opdivo)		
Pembrolizumab (Keytruda)		
Dabrafenib+Trametinib (Tafinlar+Mekinist)		

Legemiddelkostnaden (inklusive administrasjonskostnader) i år 5 for hvert legemiddel uavhengig av hverandre

Produkt	Tall på pasienter behandlet	Maks AUP inkl. mva NOK	LIS AUP inkl. mva NOK
Nivolumab (Opdivo)	203		
Pembrolizumab (Keytruda)	139		
Dabrafenib+Trametinib (Tafinlar+Mekinist)	69		

Ved å ta i bruk adjuvant behandling til hele eller deler av pasientgruppen, med alle eller bare noen av legemidlene, vil kostnadene for legemiddel ligge mellom 139 millioner og 193 millioner NOK (inkl. mva med maks. AUP) og mellom [REDACTED] NOK med LIS AUP (inkl. mva).

Innspill fra Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer

Sykehusinnkjøp har mottatt innspill fra Norsk melanomgruppe om at Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer vil bli oppdatert innen svært kort tid.

Norsk melanomgruppe anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom. Behandlingen bør starte senest 3 måneder etter operasjon. Adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet.

Sykehusinnkjøp sin spesialistgruppe innen onkologi støtter denne oppdatering.

Oppsummering

- Sykehusinnkjøp ser utfordringen med at det tilgjengelige datagrunnlaget for nivolumab og pembrolizumab ikke er tilstrekkelig til å slå fast hvor stor en eventuell langtidsoverlevelsesgevinst vil være, og dermed ikke mulig å beregne den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen ved innføring av disse ved adjutant behandling av melanom. Dette er ikke en unik situasjon for nivolumab og pembrolizumab. Man valgte å innføre preparatene i spesialisthelsetjenesten for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom hvor man hadde samme utfordring at IKER ikke kunne beregnes på grunn av umodne data. Ved eventuell innføring kan det settes som vilkår at OS data for legemidlene dokumenteres overfor Sykehusinnkjøp når de er tilgjengelige.
- Legemiddelverket beregner at den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen for dabrafenib i kombinasjon med trametinib som adjuvant behandling av melanom stadium III til å være om lag [REDACTED] (LIS AUP eks. mva)

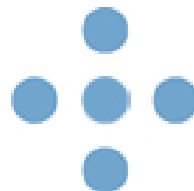


- Sykehusinnkjøp merker seg innspillet fra Norsk melanomgruppe hvor de anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom, og at adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet
- Dersom legemidlene innføres i spesialisthelsetjenesten, kan de inngå i pågående anbud for onkologi. Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) som et unikt og ikke rangert alternativ. Nivolumab (Opdivo) og Pembrolizumab (Keytruda) anses som faglig likeverdige og kan inkluderes ettersom de innføres samtidig for et unikt bruksområde. Det merkes at kun Nivolumab har indikasjon adjuvant melanom stadium 4,
- Ved å ta i bruk adjuvant behandling til hele eller deler av pasientgruppen, med alle eller bare noen av legemidlene, vil kostnadene for legemiddel ligge mellom 139 millioner og 193 millioner NOK (inkl. mva med maks. AUP) og mellom [REDACTED] NOK med LIS AUP (inkl. mva).

Mvh

Asbjørn Mack
Fagsjef

Tommy Juhl Nielsen
Avdelingsleder Nye Metoder



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 74 – 2019 ID2017_115 Nivolumab (Opdivo®) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år

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 ad. *Nivolumab (Opdivo®) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Nivolumab (Opdivo®)* kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.

5. I mangel av modne data må firma sende oppdaterte data til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring av denne metoden. Det forutsettes at det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og Statens legemiddelverk som konkretiserer leveransen av data før legemiddelet kan tas i bruk. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2017_115 *Nivolumab (Opdivo®) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. august 2019

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

ID 2017_115 Nivolumab (Opdivo®) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år

Anbefaling fra fagdirektørene

Nivolumab (Opdivo®) kan innføres nå til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.

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

Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.

Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall. I mangel av modne data må firma sende oppdaterte data til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring av denne metoden. Det forutsettes at det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og Statens legemiddelverk som konkretiserer leveransen av data før legemiddelet kan tas i bruk. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

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 (SLV) har gjennomført hurtig metodevurdering av nivolumab (Opdivo®) i henhold til bestilling *ID 2017_115 Nivolumab (Opdivo®) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år*. SLV tok

utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Melanom (føflekk-kreft) er en krefttype som oppstår i føflekker eller pigmentceller i hud eller slimhinner. Med 20 % økning i insidensrate fra 5-års perioden 2007-2011 til perioden 2012-2017 er melanom en av de raskest økende kreftformene i Norge, og er blant de vanligste kreftformene hos både menn og kvinner. Overlevelsesprognosene er svært gode ved tidlig diagnose og ingen spredning, men for pasienter med metastaser på diagnosetidspunktet er 5 års relativ overlevelse 22,7 % for menn og 39,4 % for kvinner. SLV estimerer at cirka 200 nye melanompasienter årlig er aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab.

Alvorlighetsgrad og prognosetap

SLV vurderer at malignt melanom stadium III og IV er en alvorlig sykdom. Basert på utregningene i metodevurderingen for adjuvant behandling av melanom med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist, finner SLV det sannsynlig at det absolutte prognosetap (APT) for de aktuelle pasientene trolig ligger rundt/rett over 11 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Primærbehandling ved melanom er kirurgisk fjerning av tumor, noe som har god effekt ved tidlig oppdaget og diagnostisert tumor. Det er et stort behov for tilleggsbehandling for å hindre tilbakefall etter kirurgi. Pasienter med melanom i stadium IIIB og IIIC har stor risiko for residiv, og under 50 % er i live etter 10 år. Høydose IFN-alpha2b er registrert i Norge som adjuvant behandling ved malignt melanom, og kan, ifølge de nasjonale retningslinjene, forlenge tid til tilbakefall. Behandlingen er ikke livsforlengende, og bivirkningene er til dels alvorlige. Behandling med interferon er ikke anbefalt i de nasjonale retningslinjene.

Dagens norske retningslinjer anbefaler ingen adjuvant legemiddelbehandling, men heller tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III og IV som har fått utført reseksjon, for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen.

Komparator

Basert på avsnittene over mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er placebo – det vil si ingen adjuvant behandling.

Norsk melanomgruppe har informert om at Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer vil bli oppdatert innen svært kort tid. *Se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 19. juni 2019.*

Norsk melanomgruppe anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom. Behandlingen bør starte senest 3 måneder etter operasjon. Adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet.

Sykehusinnkjøp sin spesialistgruppe innen onkologi støtter denne oppdatering.

SLV har nå i to separate saker også vurdert *Pembrolizumab (Keytruda®)* til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og *Dabrafenib (Tafinlar®)* i kombinasjon med *trametinib (Mekinist®)*:
Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon.

Behandling med nivolumab

Indikasjon

Adjuvant behandling av melanom. Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med melanom med involvering av lymfeknuter eller som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er en PD-1 hemmer, et monoklonalt antistoff som blokkerer T-cellenes PD-1-reseptorer. Dette gjør at T-cellene kan aktiveres og angripe tumorceller i stedet for å bli inaktivert av tumorcellenes PD-L1 og PD-L2 – ligander.

Dosering

Nivolumab som adjuvant behandling doseres 3 mg/kg annenhver uke og administreres intravenøst i løpet av 60 minutt. Maksimal behandlingstid er 12 måneder, eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. En må spesielt være oppmerksom på alvorlige immunrelaterte bivirkninger.

Bivirkninger

Sikkerhet ved bruk av nivolumab er godt dokumentert. De vanligste bivirkningene (>10 %) en har sett ved adjuvant bruk av nivolumab er fatigue, utslett, diaré, kløe, kvalme, artralgi, muskel- og skjelettsmerter og hypotyreose. Dei fleste bivirkningene er milde til moderate.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Utgangspunktet for klinisk inndata i den helseøkonomiske modellen er studien CheckMate 238, en randomisert, dobbeltblindet studie som sammenligner nivolumab med ipilimumab. Ipilimumab er ikke godkjent som adjuvant behandling til den aktuelle pasientgruppen i norsk klinisk praksis, og det er derfor ikke rett komparator. BMS bruker derfor kliniske data fra studien CA184029, som sammenligner ipilimumab med observasjon, i flere alternative indirekte sammenligninger for å estimere effektforholdet mellom nivolumab og komparator (observasjon). Det er noen grunnleggende forskjeller mellom de to studiene i de indirekte sammenligningene, se tabell 1 fra metodevurderingen.

Tabell 1: Skilnader i studiene CheckMate 238 og CA184029

	CheckMate 238	CA184029
Sjukdomsstadium	stadium IV (18,7 % av pasientane) saman med IIIB og IIIC, og ikkje stadium IIIA	stadium IIIA (19.6 % av pasientane) saman med IIIB og IIIC, men ikkje stadium IV
Behandlingslengd	1 år	inntil 3 år
RFS* vurderingsdefinisjon	RFS vurdert av behandlande lege og pasientar sensurert for påfølgande behandling	RFS vurdert av uavhengig komité og pasientar ikkje sensurert for påfølgande behandling

*tilbakefallsfri overleving

Legemiddelverkets vurdering

SLV mener at de positive RFS-data viser god effekt på tid til tilbakefall.

Data for totaloverlevelse (OS) for nivolumab finnes ikke. SLV mener at det ikke er tilgjengelig tilstrekkelige kliniske data til å slå fast kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med nivolumab, og kan dermed ikke beregne en troverdig IKER.

Historiske data og foreløpige data fra andre studier peker mot at forlenget tid til tilbakefall også betyr forlenget total overlevelse. Om denne sammenhengen mellom forlenget RFS og OS aksepteres, kan det også forventes forlenget OS ved adjuvant behandling med nivolumab. Med det tilgjengelige datagrunnlaget er det likevel umulig å slå fast hvor stor langtidsoverlevelsesgevinsten vil være.

Anbefalinger om behandling i Danmark, Sverige og Storbritannia

Medisinrådet i Danmark anbefaler fra 14. november 2018 nivolumab som mulig standardbehandling til pasienter med komplett resessert melanom stadium III og IV. Medisinrådet vurderer at det er et rimelig forhold mellom den kliniske merverdi av nivolumab og de forventede omkostninger forbundet med adjuvant og etterfølgende behandling. Medisinrådet noterer seg at det kommer en interimanalyse med overlevelsedata i 2020, og vil da ta saken opp igjen.

I Sverige anbefaler NT-rådet til Landstingen 31. januar 2019 at Opdivo og Keytruda bør anvendes til adjuvant behandling av melanom med høy risiko for recidiv.

NICE i Storbritannia vil se på nye data inntil det foreligger tilstrekkelige data. Etter det vil NICE beslutte om de skal eller ikke skal anbefale bruk av nivolumab på denne indikasjon, og oppdatere retningslinjene. Fram til da vil nivolumab være tilgjengelig gjennom «The Cancer Drug Fund». NICE gir nå ingen anbefalinger om bruk av adjuvant immunoterapi på denne indikasjon.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Melanom stadium III og IV er en alvorlig sykdom. Absolutt prognosetap for de aktuelle pasientene ligger trolig rundt/rett over 11 QALY. Det er i studien CheckMate 238 vist at nivolumab har signifikant effekt på tilbakefall av sykdom. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse. Det er mulig at adjuvant behandling også kan gi gevinst på totaloverlevelse. Dataene er svært umodne, og det er umulig å fastslå størrelsen på en eventuell gevinst. Selv om adjuvant behandling bare skulle vise seg å føre til utsettelse av tilbakefall, er det en gevinst for pasientene å leve lenger uten tilbakefall. Forutsatt at adjuvant behandling gir både forlenget tid til tilbakefall og at færre pasienter får tilbakefall, kan det eventuelt forventes reduserte kostnader for pasientene som unngår tilbakefall og for tidlig død.

Det er ikke mulig å beregne en kostnadseffektivitetsratio (IKER). Sykehusinnkjøp har med tilbuds LIS AUP inkl mva beregnet kostnad for denne behandling per pasient til [REDAKTERT] NOK. Antall pasienter beregnet å være aktuelle for denne behandling er anslått til 203, og de totale kostnader i år fem beregnet til [REDAKTERT] NOK. Ved å ta i bruk adjuvant behandling til hele eller deler av pasientgruppen, med alle eller bare noen av legemidlene omtalt i denne saken, anslås kostnadene å ligge mellom [REDAKTERT] MNOK og [REDAKTERT] MNOK med LIS AUP (inkl mva). På det nåværende tidspunkt foreligger det dokumenterte resultater på forlenget tid til tilbakefall, men ikke data for å estimere langtidsoverlevelse. Historiske data og foreløpige data fra denne og andre studier tilsier at det trolig er en overlevelsesgevinst når det er forlenget tid til tilbakefall. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved

adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.

På denne bakgrunn anbefaler fagdirektørene at nivolumab (Opdivo®) innføres nå til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år, men at et tidsbetinget vilkår må følge beslutningen for å sikre ny gjennomgang når modne data foreligger. Firma må sende inn oppdaterte data til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring av metoden. Det forutsettes at det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og Statens legemiddelverk som konkretisere leveransen av data før legemiddelet tas i bruk. Når modne data foreligger, vil denne beslutningen tas opp til ny vurdering.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er ikke mulig å beregne kostnadseffektivitet.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Det er vist forlenget tid til tilbakefall av sykdom. Det kan være en mulig økt overlevelse, men det er ikke mulig å beregne størrelsen på denne.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Pembrolizumab til melanom stadium III og dabrafenib + tremetinib til stadium III med BRAF-mutasjon.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei

	Metode	Kommentar
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Ja. Prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja, forutsatt at firma leverer nye data senest tre år etter innføring av metoden. Det forutsettes at det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og Statens legemiddelverk som konkretiserer leveransen av data før legemiddelet tas i bruk. Når modne data foreligger, vil denne beslutningen tas opp til ny vurdering.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Nasjonale retningslinjer må oppdateres i tråd med beslutningen i Beslutningsforum
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til Hurtig metodevurdering: [ID2017_115 Nivolumab \(Opdivo\)](#) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV
4. Samlet notat vedr. melanomrapportene ID2017_115, ID2018_010 og ID2018_067) – [Link](#)
5. Adjuvant behandling av melanom stadium III & IV Prisnotat Adjuvant melanom fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 19. juni 2019,

NYE METODER

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

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

Oslo 07. august 2019

Saker til beslutning: ID2017_115 Nivolumab (Opdivo), ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar) og ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda)

Herved oversendes tre hurtig metodevurderinger utarbeidet av Statens legemiddelverk. Rapportene er innen samme terapiområde og må sees på samtidig ved beslutning.

ID2017_115: Hurtig metodevurdering for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV. *Datert 23.05.2019.*

ID2018_010: Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon. *Datert 29.05.2019*

ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III. *Datert 30.05.2019.*

I tillegg oversendes følgende:

1. Samlenotat fra Statens legemiddelverk hvor resultat og vurderinger fra de tre rapportene blir oppsummert
2. Prisnotat som dekker alle tre metodene fra Sykehusinnkjøp HF, LIS

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingene, samlenotat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.08.2019 klarert at rapportene kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.12.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.01.2018
Kontakt med produsent opprettet	22.01.2018
Dokumentasjon mottatt	07.08.2018, ny dokumentasjonspakke mottatt 22.12.2018, og sist oppdatert modell 04.03.2019
Start metodevurdering	27.08.2018
Fageksperter kontaktet første gang	12.10.2018
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	02.04.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	23.05.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	07.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	07.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	69 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	290 dager, hvorav 69 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Arell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 221 dager.
---	---

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 19. juni 2019
Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

**ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist):
Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon**

**ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon
av melanom stadium III**

**ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom
stadium III og IV**

Bakgrunn

Legemiddelverket har ferdigstilt tre hurtige metodevurderinger for adjuvant behandling av melanom etter fullstendig reseksjon for legemidlene Keytruda (pembrolizumab), Opdivo (nivolumab) og Tafinlar i kombinasjon med Mekinist (dabrafenib og trametinib). Man har utredet sakene parallelt og gitt en samlet vurdering, selv om det er ulikheter i metodologi og tilgjengelige data. Felles for alle er indisert behandling i inntil 12 måneder etter fullstendig reseksjon.

I Legemiddelverket sin rapport er det estimert mellom 69 til 203 nye melanompasienter innen de ulike stadiene (Stadium 3,4 og Stadium 3 med BRAF mutasjon) i år fem. I rapporten har man beregnet at melanom for denne populasjonen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10-13 QALY.

Kostnadseffektivitet

Nivolumab (Opdivo) og pembrolizumab (Keytruda)

Legemiddelverket har ikke kunnet regne ut en IKER for nivolumab eller pembrolizumab fordi dataene ikke er tilstrekkelige til å slå fast hvor stor OS-gevinsten vil være. Det er for stor usikkerhet knyttet til beregning av inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER). Dette er ikke en unik situasjon for nivolumab og pembrolizumab. Preparatene ble innført i spesialisthelsetjenesten for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom hvor man hadde samme utfordring at IKER ikke kunne beregnes på grunn av umodne data.

Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist)

Med tilbudspris (LIS AUP), er merkostnad for Tafinlar og Mekinist [redacted] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). IKER for Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) [redacted]

Legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser

Behandlingskostnadene ved å ta i bruk adjuvant behandling vil være ulik for de tre legemidlene, fordi det er forskjeller i pasientgrunnlag og pris. Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra alle selskapene.

[redacted]

I tabellene under er legemiddelkostnad beregnet med nye tilbudspriser, inklusiv administrasjonskostnader, per pasient og totalt.



Legemiddelkostnad (inklusive administrasjonskostnader) ved å behandle en pasient i adjuvant setting

Produkt	Maks AUP inkl. mva NOK	LIS AUP inkl. mva NOK
Nivolumab (Opdivo)	██████████	██████████
Pembrolizumab (Keytruda)	██████████	██████████
Dabrafenib+Trametinib (Tafinlar+Mekinist)	██████████	██████████

Legemiddelkostnaden (inklusive administrasjonskostnader) i år 5 for hvert legemiddel uavhengig av hverandre

Produkt	Tall på pasienter behandlet	Maks AUP inkl. mva NOK	LIS AUP inkl. mva NOK
Nivolumab (Opdivo)	203	██████████	██████████
Pembrolizumab (Keytruda)	139	██████████	██████████
Dabrafenib+Trametinib (Tafinlar+Mekinist)	69	██████████	██████████

Ved å ta i bruk adjuvant behandling til hele eller deler av pasientgruppen, med alle eller bare noen av legemidlene, vil kostnadene for legemiddel ligge mellom 139 millioner og 193 millioner NOK (inkl. mva med maks. AUP) og mellom ██████████ NOK med LIS AUP (inkl. mva).

Innspill fra Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer

Sykehusinnkjøp har mottatt innspill fra Norsk melanomgruppe om at Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer vil bli oppdatert innen svært kort tid.

Norsk melanomgruppe anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom. Behandlingen bør starte senest 3 måneder etter operasjon. Adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet.

Sykehusinnkjøp sin spesialistgruppe innen onkologi støtter denne oppdatering.

Oppsummering

- Sykehusinnkjøp ser utfordringen med at det tilgjengelige datagrunnlaget for nivolumab og pembrolizumab ikke er tilstrekkelig til å slå fast hvor stor en eventuell langtidsoverlevelsesgevinst vil være, og dermed ikke mulig å beregne den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen ved innføring av disse ved adjutant behandling av melanom. Dette er ikke en unik situasjon for nivolumab og pembrolizumab. Man valgte å innføre preparatene i spesialisthelsetjenesten for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom hvor man hadde samme utfordring at IKER ikke kunne beregnes på grunn av umodne data. Ved eventuell innføring kan det settes som vilkår at OS data for legemidlene dokumenteres overfor Sykehusinnkjøp når de er tilgjengelige.
- Legemiddelverket beregner at den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen for dabrafenib i kombinasjon med trametinib som adjuvant behandling av melanom stadium III til å være om lag ██████████ (LIS AUP eks. mva)

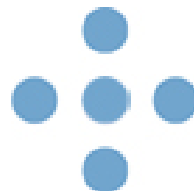


- Sykehusinnkjøp merker seg innspillet fra Norsk melanomgruppe hvor de anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom, og at adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet
- Dersom legemidlene innføres i spesialisthelsetjenesten, kan de inngå i pågående anbud for onkologi. Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) som et unikt og ikke rangert alternativ. Nivolumab (Opdivo) og Pembrolizumab (Keytruda) anses som faglig likeverdige og kan inkluderes ettersom de innføres samtidig for et unikt bruksområde. Det merkes at kun Nivolumab har indikasjon adjuvant melanom stadium 4,
- Ved å ta i bruk adjuvant behandling til hele eller deler av pasientgruppen, med alle eller bare noen av legemidlene, vil kostnadene for legemiddel ligge mellom 139 millioner og 193 millioner NOK (inkl. mva med maks. AUP) og mellom [REDACTED] NOK med LIS AUP (inkl. mva).

Mvh

Asbjørn Mack
Fagsjef

Tommy Juhl Nielsen
Avdelingsleder Nye Metoder



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 75 – 2019 ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon

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 ad. *Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®)* kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_010 *Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. august 2019

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

ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®) kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon.

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

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført hurtig metodevurdering av legemidlene dabrafenib (Tafinlar®) og trametinib (Mekinist®) i henhold til bestilling ID2018_010 «Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist):

Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Melanom er en krefttype som oppstår i føflekker eller i pigmentceller i hud og slimhinner. Norge er i verdenstoppen i forekomst av melanom i hud, og melanom er en av kreftformene som har raskest økende forekomst i Norge. Prognosen for overlevelse er svært god om diagnosen blir satt tidlig (>90 %), men for pasienter med metastaser på diagnosetidspunktet er 5 års relativ overlevelse 22,7 % for menn og 39,4 % for kvinner. Vel halvparten av pasientene får tilbakefall, og for pasienter behandlet for stadium III-melanom skjer de fleste tilbakefall innen tre år.

Cirka 2200 nye tilfeller av melanom oppdages i Norge hvert år. Omtrent halvparten av dem har BRAF-mutasjon. BRAF-muterte melanom er ofte mer aggressive enn BRAF

villtype melanom. Pasientene er yngre med nodulær tumorvekst, gjerne på steder uten tegn på solskader. Det er større risiko for hjernemetastaser ved BRAF-mutasjoner, og kortere overlevelse kan forventes, spesielt for stadium IV-pasienter.

SLV forventer at rundt 65 pasienter kan være aktuelle for adjuvant behandling med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist etter fullstendig reseksjon av stadium III melanom med påvist BRAF-mutasjon, da disse pasientene mest sannsynlig fortrinnsvis blir behandlet med PD-1 hemmer.

Melanom klassifiseres etter ACJJ-kriteriene (American Joint Committee on Cancer), og behandles kirurgisk. Ved ikke-operable og metastatiske melanom er palliativ og livsforlengende medikamentell systemisk behandling eneste alternativ. Forebygging av tilbakefall og metastaser er derfor avgjørende for å forbedre overlevelsesprognosene. Denne metodevurderingen gjelder adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med en BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon.

Prinsippet for adjuvant behandling av melanom er at systemisk behandling kan fjerne mikrometastaser fra primærmelanom, som oftest er homogene, heller enn å systemisk behandle heterogene makrometastaser ved tilbakefall. Dette øker sannsynligheten for helbredelse.

Alvorlighet og helsetap

Melanom stadium III er alvorlig. Basert på data fra Kreftregisteret, andre metodevurderinger gjort av SLV, samt innspill fra kliniske eksperter, anslår SLV at gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientpopulasjonen er mellom 55 og 60 år. SLV har beregnet at melanom for denne populasjonen, som i dag ikke mottar aktiv adjuvant behandling, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11-14 QALY.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Tidlig deteksjon av metastaser på et stadium der de kan behandles er knyttet til bedre overlevelse. Ifølge handlingsprogrammet for maligne melanomer er det for pasienter med stadium III melanom etter fullstendig reseksjon skissert tett oppfølging av spesialist og hyppige kontroller. Interferon-alpha2b er registrert i Norge til bruk som adjuvant behandling ved malignt melanom, men bivirkningene er uttalte og effekten begrenset. Pasienter i Norge tilbys derfor i dag ingen adjuvant behandling.

Komparator

Basert på avsnittene over mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er observasjon med jevnlig kontroll.

SLV har nå i to separate saker også vurdert *Pembrolizumab (Keytruda®) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og Nivolumab(Opdivo®) til adjuvant behandling av stadium III-IV melanom.*

Norsk melanomgruppe har informert om at Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer vil bli oppdatert innen svært kort tid. *Se notat fra sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 19. juni 2019.*

Norsk melanomgruppe anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom. Behandlingen bør starte senest 3 måneder etter operasjon.

Dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet.

Sykehusinnkjøp sin spesialistgruppe innen onkologi støtter denne oppdatering.

Behandling med dabrafenib og trametinib

Indikasjon

Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er indisert til adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med en BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon.

(Dabrafenib og trametinib er i kombinasjon og monoterapier videre indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon).

Virkningsmekanisme

B-raf er et enzym som kontrollerer cellevekst, celledeling og signalveier. Ved mutasjoner i BRAF-genet får en ukontrollert celledeling, og hurtig vekst av kreftsvulster. MEK1 og MEK2 er proteinkinaser i samme signalvei som BRAF. BRAF-hemmeren dabrafenib gitt i kombinasjon med MEK-hemmeren trametinib blokkerer dermed flere proteiner i signalveien for celledeling, og gir bedre klinisk effekt, forsinker resistensutvikling og reduserer bivirkninger ved ensidig BRAF-hemming.

Dosering

Dabrafenib er tilgjengelig som kapsler. Dabrafenib gis i to daglige doser à 150 mg i kombinasjon med en daglig 2 mg dose trametinib. Dosereduksjoner av et eller begge legemidler er aktuelt ved intolerable bivirkninger. I adjuvant setting er maksimal behandlingslengde 12 måneder, eller til uakseptabel toksisitet eller tilbakefall av sykdommen.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (>20 %) ved kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib er feber (pyreksi), uttalt trøtthet (fatigue), kvalme, frysninger, hodepine, diaré, oppkast, artralgi og utslett.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

De kliniske data i den helseøkonomiske modellen kommer fra COMBI-AD-studien, en randomisert, dobbeltblindet studie som sammenligner dabrafenib i kombinasjon med trametinib med placebo. Placebo er proxy for aktuell komparator (observasjon). Tre års oppfølgingsdata er tilgjengelig, så effektdata for både tilbakefallsfri overlevelse (RFS) og totaloverlevelse (OS) kan hentes direkte fra studien. Studiedata viser at dabrafenib i kombinasjon med trametinib signifikant bedrer tilbakefallsfri overlevelse (58 % vs 39 %) og totaloverlevelse (86 % vs 77 %) sammenlignet med placebo etter tre år.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene SLV har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen til Novartis, med de endringer som beskrives på side 5 i metodevurderingen.

SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av dabrafenib+ trametinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen SLV mener er mest

sannsynlig (heretter kalt hovedanalysen), gitt foreliggende dokumentasjon, vises i *tabell 1, side 5 i metodevurderingen*.

Novartis har tilbudt rabattert pris. Merkostnad for dabrafenib + trametinib per pasient sammenliknet med kun observasjon, er med denne rabatten (LIS AUP eks mva):

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

Firmaets analyse avviker fra den SLV mener er mest sannsynlig. Resultater fra firmaets analyse vises i *Tabell 2, side 6 i metodevurderingen*.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 88 millioner NOK (maks AUP, inkl mva) i det femte budsjettåret. Med LIS AUP blir den årlige budsjettkonsekvensen om lag ■ millioner NOK. Sykehusinnkjøp har

beregnet legemiddelkostnaden i år 5 til å være om lag ■ millioner NOK.

Hovedforklaring til differansen er at Sykehusinnkjøp har lagt SPC¹ dosering for et år til grunn for beregning, mens SLV bruker doseringsinformasjon fra COMBI-AD-studien som inngår i den helseøkonomiske utredningen. I SLVs rapport er det estimert 203 nye melanompasienter stadium 3 og 4 i år fem. Pasienter med stadium 3 og BRAF mutasjon utgjør om lag 69 pasienter, eller 35% av totalt litt over to hundre aktuelle pasienter i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

COMBI-AD-studien er en direkte sammenligning mellom aktiv adjuvant behandling og ingen behandling av pasienter med stadium III melanom med BRAF-mutasjon etter fullstendig reseksjon. Det er en tydelig effektfordel av behandling med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist på både tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse. Studien har foreløpig kun 4 års median oppfølging. Det gjør både RFS- og OS-fremdeles noe umodne, og den største usikkerheten ligger i framskriving av OS. Resultatene er likevel konsistente ved de ulike datakuttene, noe Legemiddelverket anser som en styrke.

Anbefalinger om behandling i Danmark, Sverige og Storbritannia

Medisinrådet i Danmark anbefaler ikke dabrafenib i kombinasjon med trametinib som mulig standardbehandling til pasienter med komplett resessert melanom stadium III med BRAF V600-mutasjon (12. desember 2018). Medisinrådet vurderer dog at dabrafenib i kombinasjon med trametinib kan overveies til pasienter med relative kontraindikasjoner til immunterapi. Medisinrådet noterer seg at det kommer 5-årsoverlevelsedata i 2022, og Medisinrådet vil ta saken opp igjen. Medisinrådets vurdering er at meromkostningene ikke er rimelige sammenliknet med den kliniske merverdi av behandling med dabrafenib/trametinib.

Sverige: Det er ikke funnet spesifikk omtale eller anbefalinger fra NT-rådet i Sverige vedrørende adjuvant behandling av melanom med mutasjon i BRAF-genet.

Storbritannia: NICE (Publisert 17. oktober 2018): "Dabrafenib with trametinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the adjuvant treatment of resected stage III BRAF V600 mutation-positive melanoma in adults. It is recommended

¹ SPC – godkjent preparatomtale

only if the company provides dabrafenib and trametinib with the discounts agreed in the commercial arrangements.

Why the committee made these recommendations

There are currently no adjuvant treatments available for stage III BRAF V600 mutation-positive melanoma and there is a substantial risk of the cancer returning and becoming incurable. Dabrafenib with trametinib is a new adjuvant treatment aimed at curing the cancer by reducing the likelihood that it will spread. It is therefore an important development in managing stage III melanoma.

Clinical trial evidence shows that dabrafenib with trametinib extends the length of time people have before their melanoma recurs compared with routine surveillance. Evidence from the trial and from clinical experts strongly suggests that it also increases the overall length of time people live by reducing how many people develop metastatic disease. Cost-effectiveness estimates for dabrafenib with trametinib are in the range usually considered a cost-effective use of NHS resources. Therefore it can be recommended. Next review will be in 2021."

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av Legemiddelverket, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Melanom stadium tre er en alvorlig sykdom. Absolutt prognosetap er beregnet til å ligge mellom 11 og 14 år. Studiedata fra COMBI-AD viser at dabrafenib i kombinasjon med trametinib signifikant bedrer tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse sammenlignet med placebo etter tre år. Studien har foreløpig kun fire års median oppfølging. Det gjør at data for tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse fremdeles er noe umodne. Den største usikkerheten ligger i framskrivingen av totaloverlevelse. Denne behandlingen vurderes å være kostnadseffektiv gitt det absolutte prognosetap beregnet til 11-14 QALY.

Fagdirektørene anbefaler at Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®) kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600-mutasjon.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Ja. Pembrolizumab til melanom stadium III og nivolumab til melanom stadium III og IV.

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

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til hurtig metodevurdering: ID 2018_010 Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): [ID2018_010 Dabrafenib \(Tafinlar\) i kombinasjon med trametinib \(Mekinist\)](#)
4. Samlet notat vedr. melanomrapportene ID2017_115, ID2018_010 og ID2018_067) - [link](#)
5. Adjuvant behandling av melanom stadium III & IV Prisnotat Adjuvant melanom fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 19. juni 2019

NYE METODER

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

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

Oslo 07. august 2019

Saker til beslutning: ID2017_115 Nivolumab (Opdivo), ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar) og ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda)

Herved oversendes tre hurtig metodevurderinger utarbeidet av Statens legemiddelverk. Rapportene er innen samme terapiområde og må sees på samtidig ved beslutning.

ID2017_115: Hurtig metodevurdering for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV. *Datert 23.05.2019.*

ID2018_010: Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon. *Datert 29.05.2019*

ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III. *Datert 30.05.2019.*

I tillegg oversendes følgende:

1. Samlenotat fra Statens legemiddelverk hvor resultat og vurderinger fra de tre rapportene blir oppsummert
2. Prisnotat som dekker alle tre metodene fra Sykehusinnkjøp HF, LIS

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingene, samlenotat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.08.2019 klarert at rapportene kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	01.02.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	11.06.2018
Kontakt med produsent opprettet	11.06.2018
Dokumentasjon mottatt	12.10.2018
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	26.03.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	02.04.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	29.05.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	29.05.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	
Dato mottatt i RHF-ene	07.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bestilt/mottatt: 11.02.2019/17.02.2019, 27.02.2019/04.03.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	229 dager, hvorav 12 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket var 217 dager.
---	--

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 19. juni 2019
Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

**ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist):
Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon**

**ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon
av melanom stadium III**

**ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom
stadium III og IV**

Bakgrunn

Legemiddelverket har ferdigstilt tre hurtige metodevurderinger for adjuvant behandling av melanom etter fullstendig reseksjon for legemidlene Keytruda (pembrolizumab), Opdivo (nivolumab) og Tafinlar i kombinasjon med Mekinist (dabrafenib og trametinib). Man har utredet sakene parallelt og gitt en samlet vurdering, selv om det er ulikheter i metodologi og tilgjengelige data. Felles for alle er indisert behandling i inntil 12 måneder etter fullstendig reseksjon.

I Legemiddelverket sin rapport er det estimert mellom 69 til 203 nye melanompasienter innen de ulike stadiene (Stadium 3,4 og Stadium 3 med BRAF mutasjon) i år fem. I rapporten har man beregnet at melanom for denne populasjonen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10-13 QALY.

Kostnadseffektivitet

Nivolumab (Opdivo) og pembrolizumab (Keytruda)

Legemiddelverket har ikke kunnet regne ut en IKER for nivolumab eller pembrolizumab fordi dataene ikke er tilstrekkelige til å slå fast hvor stor OS-gevinsten vil være. Det er for stor usikkerhet knyttet til beregning av inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER). Dette er ikke en unik situasjon for nivolumab og pembrolizumab. Preparatene ble innført i spesialisthelsetjenesten for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom hvor man hadde samme utfordring at IKER ikke kunne beregnes på grunn av umodne data.

Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist)

Med tilbudspris (LIS AUP), er merkostnad for Tafinlar og Mekinist [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). IKER for Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) [REDACTED]

Legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser

Behandlingskostnadene ved å ta i bruk adjuvant behandling vil være ulik for de tre legemidlene, fordi det er forskjeller i pasientgrunnlag og pris. Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra alle selskapene.

[REDACTED]

I tabellene under er legemiddelkostnad beregnet med nye tilbudspriser, inklusiv administrasjonskostnader, per pasient og totalt.



Legemiddelkostnad (inkludert administrasjonskostnader) ved å behandle en pasient i adjuvant setting

Produkt	Maks AUP inkl. mva NOK	LIS AUP inkl. mva NOK
Nivolumab (Opdivo)	██████████	██████████
Pembrolizumab (Keytruda)	██████████	██████████
Dabrafenib+Trametinib (Tafinlar+Mekinist)	██████████	██████████

Legemiddelkostnaden (inkludert administrasjonskostnader) i år 5 for hvert legemiddel uavhengig av hverandre

Produkt	Tall på pasienter behandlet	Maks AUP inkl. mva NOK	LIS AUP inkl. mva NOK
Nivolumab (Opdivo)	203	██████████	██████████
Pembrolizumab (Keytruda)	139	██████████	██████████
Dabrafenib+Trametinib (Tafinlar+Mekinist)	69	██████████	██████████

Ved å ta i bruk adjuvant behandling til hele eller deler av pasientgruppen, med alle eller bare noen av legemidlene, vil kostnadene for legemiddel ligge mellom 139 millioner og 193 millioner NOK (inkl. mva med maks. AUP) og mellom ██████████ NOK med LIS AUP (inkl. mva).

Innspill fra Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer

Sykehusinnkjøp har mottatt innspill fra Norsk melanomgruppe om at Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer vil bli oppdatert innen svært kort tid.

Norsk melanomgruppe anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom. Behandlingen bør starte senest 3 måneder etter operasjon. Adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet.

Sykehusinnkjøp sin spesialistgruppe innen onkologi støtter denne oppdatering.

Oppsummering

- Sykehusinnkjøp ser utfordringen med at det tilgjengelige datagrunnlaget for nivolumab og pembrolizumab ikke er tilstrekkelig til å slå fast hvor stor en eventuell langtidsoverlevelsesgevinst vil være, og dermed ikke mulig å beregne den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen ved innføring av disse ved adjuvant behandling av melanom. Dette er ikke en unik situasjon for nivolumab og pembrolizumab. Man valgte å innføre preparatene i spesialisthelsetjenesten for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom hvor man hadde samme utfordring at IKER ikke kunne beregnes på grunn av umodne data. Ved eventuell innføring kan det settes som vilkår at OS data for legemidlene dokumenteres overfor Sykehusinnkjøp når de er tilgjengelige.
- Legemiddelverket beregner at den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen for dabrafenib i kombinasjon med trametinib som adjuvant behandling av melanom stadium III til å være om lag ██████████ (LIS AUP eks. mva)

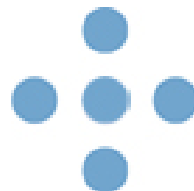


- Sykehusinnkjøp merker seg innspillet fra Norsk melanomgruppe hvor de anbefaler adjuvant behandling med PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) til pasienter med operert stadium III/IV (>1 mm metastase) melanom, og at adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet
- Dersom legemidlene innføres i spesialisthelsetjenesten, kan de inngå i pågående anbud for onkologi. Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) som et unikt og ikke rangert alternativ. Nivolumab (Opdivo) og Pembrolizumab (Keytruda) anses som faglig likeverdige og kan inkluderes ettersom de innføres samtidig for et unikt bruksområde. Det merkes at kun Nivolumab har indikasjon adjuvant melanom stadium 4,
- Ved å ta i bruk adjuvant behandling til hele eller deler av pasientgruppen, med alle eller bare noen av legemidlene, vil kostnadene for legemiddel ligge mellom 139 millioner og 193 millioner NOK (inkl. mva med maks. AUP) og mellom [REDACTED] NOK med LIS AUP (inkl. mva).

Mvh

Asbjørn Mack
Fagsjef

Tommy Juhl Nielsen
Avdelingsleder Nye Metoder



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 76 – 2019 ID2018_047 Doravirin (Pifeltro®) – behandling av HIV-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 ad. *Doravirin (Pifeltro®) – behandling av HIV-infeksjon* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Doravirin (Pifeltro®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.

Legemiddelet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_047 *Doravirin (Pifeltro®) – behandling av HIV-infeksjon*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 16. august 2019

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

ID2018_047 Doravirin (Pifeltro®) – behandling av HIV-infeksjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at doravirin (Pifeltro®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.

Legemiddelet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført hurtig metodevurdering av legemiddelet doravirin (Pifeltro®). SLV vurderte klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av doravirin i henhold til bestilling *ID2018_047: Doravirin –behandling av HIV-infeksjon*, og godkjent preparatomtale. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD Norge AS (MSD). Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Det ble 01.09.2018 iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av HIV-infeksjon i Norge. Dette medfører at behandlingsalternativer som er å anse som medisinsk likeverdige rangeres etter behandlingskostnad per år. I anbudsanbefalingene er alle komplette behandlingsregimer plassert i to grupper – gruppe 1 og gruppe 2. Preparatene som inngår i gruppe 1 skal benyttes som førstevalg ved behandling av HIV-infeksjon. Preparatene som inngår i gruppe 2 kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i gruppe 1. I den kommende konkurransen tilhører Pifeltro gruppe 2. (Anbudsanbefalingene ble revidert 29.03.2019 på bakgrunn av at de faglige retningslinjer for anbefalt behandling var endret). Denne metodevurderingen er avgrenset til kun å vurdere om behandling med doravirin (DOR) (Pifeltro®), når administrert i kombinasjon med annen antiretroviral terapi

(ART), har sammenliknbar effekt og sikkerhet med andre etablerte og foretrukne legemiddelregimer til behandling av HIV-infeksjon.

Alvorlighet og prognosetap

MSD har i dette tilfellet bare levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet for å dokumentere at doravirin, når administrert sammen med annen ART, har sammenliknbar effekt og sikkerhet som relevant komparator. SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Antall meldte HIV- tilfeller i Norge nådde en topp i 2008 med 299 tilfeller, var 213 i 2017 og 191 i 2018. Ved utgangen av 2018 var det totalt (kumulativt) diagnostisert 6468 HIV-positive personer i Norge. Det er beregnet at per 2018 lever anslagsvis 4500-5000 personer med HIV-infeksjon i Norge. Det er anslått at cirka 4000 pasienter mottar ART rettet mot HIV-infeksjon i Norge i dag. Et ukjent antall av disse vil være aktuelle for behandling med Pifeltro.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen:

Humant immunsviktvirus (HIV) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. HIV smitter gjennom blod og sekreter, vanligvis via seksuell kontakt eller fra mor til barn under graviditet. HIV infiserer T-lymfocytter ved å feste seg primært til CD4-reseptoren på celleoverflaten, som særlig uttrykkes på aktiverte CD4 T-lymfocytter. Inne i T-lymfocytterne vil virus-DNAet inkorporeres i cellens eget DNA. I infiserte CD4-celler kan HIV da forbli integrert (latent infeksjon), eller være aktivt replikerende. Når HIV replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. Disse virusene vil igjen infisere nye celler, og holde syklusen gående. Resultatet er en gradvis reduksjon av pasientens antall CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre lymfocytter, slik som CD8 T-celler og B-lymfocytter, utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt.

Behandling av HIV-infeksjon

Infeksjon med HIV var tidligere en dødelig tilstand. Etter at effektive kombinasjoner av ant ART ble introdusert, har infeksjonen gått over til, i de fleste tilfeller, å være en kronisk sykdom. Behandlingen er livslang. Den har som formål å holde virusnivåene i blodet lave og CD4-nivået i blodet høyt, og dermed forhindre at infeksjonen fører til ervervet immunsvikt (AIDS). God etterlevelse av legemiddelbehandlingen er avgjørende for å unngå resistensutvikling og terapisvikt. For å holde den virale belastningen lav og å redusere faren for resistensutvikling, består behandlingen alltid av en kombinasjon av flere ulike virkestoffer.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I februar 2019 ble reviderte *Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV*¹ publisert. Initialterapi for behandlingsnaive HIV-pasienter i Norge er primært en integrasehemmer (INSTI) i kombinasjon med to nukleosid/nukleotid revers transkriptase-hemmere (NRTI). Sekundært velges et ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) eller proteasehemmer (PI) basert regime, sistnevnte boostret med kobicistat eller ritonavir.

¹ <https://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2019.pdf>

Behandling med doravirin (DOR)

Indikasjon

I kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av voksne med HIV-1-infeksjon uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI). Doravirin er et nytt virkestoff i klassen NNRTI. Det skal benyttes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (HIV)-1 infeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen er en 100 mg tablett tatt peroralt en gang daglig med eller uten mat.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene vurdert som mulig eller sannsynlig forbundet med doravirin var kvalme (6%) og hodepine (5%).

Vanlig forekommende bivirkninger angitt å være forbundet med DOR brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler er unormale drømmer, insomni, mareritt, depresjon, hodepine, svimmelhet, somnolens, hoste, nesesyntomer, kvalme, diaré, abdominalsmerter, oppkast, alopesi, utslett, muskelforstyrrelser, fatigue og feber.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen er de samme som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT). Det foreligger en direkte sammenligning av DOR versus darunavir (en proteasehemmer) + ritonavir (booster) (DRV+r), med tillegg av enten kombinasjonen emtricitabin (FTC)/ tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) eller abakavir (ABC)/lamivudin (3TC), i begge behandlingsarmer (DRIVE-FORWARD studien). Det foreligger også en direkte sammenligning av den faste trippelkombinasjonen DOR/3TC/TDF versus den faste trippelkombinasjonen efavirenz (EFV)/FTC/TDF (DRIVE-AHEAD studien). Non-inferioritet ble vist i begge studiene.

Av de to sammenlignende kombinasjonsbehandlingene nevnt over, er kombinasjonen DRV+booster + FTC/TDF, alternativt DRV+booster + ABC/3TC, begge innplassert i gruppen som omtales som «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbudsanbefalingene, dvs. er blant de foretrukne behandlingsregimene i klinisk praksis. Alle behandlingsalternativene listet i denne gruppen anses generelt som medisinsk likeverdige alternativer. Kombinasjonen EFV/FTC/TDF er innplassert i LIS-anbefalingene under gruppen «*Andre legemidler til behandling av HIV*», dvs. kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i den første gruppen. Studien DRIVE-FORWARD synes dermed mest relevant med hensyn til norsk klinisk praksis og dagens behandlingsanbefalinger fra LIS-anbudet.

SLV mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert til å hevde at Pifeltro, når administrert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er minst like god som de andre komplette og foretrukne behandlingsregimene som er tilgjengelige i Norge for behandling av HIV-infeksjon.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har ikke vurdert om behandling med Pifeltro, når administrert i kombinasjon med andre ART, er kostnadseffektiv, kun om det har sammenliknbar effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av HIV-infeksjon. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med Pifeltro, når administrert i kombinasjon med andre ART, kan rettferdiggjøre at dette kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer i anbefalingene i LIS-anbudet for legemidler til behandling av HIV-infeksjon.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

Pristilbud og oppdatert pristilbud

MSD ga 30.4.2019 et pristilbud på Pifeltro. Etter forhandling med Sykehusinnkjøp ga MSD 24.05.2019 et oppdatert pristilbud – *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 3. juni 2019.*

Fra notatet

Doravirin (DOR) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI), NNRTI anses generelt ikke som primærbehandling, virkestoffet doravirin er ikke omtalt i retningslinjene. Trolig vil doravirin være et alternativ for noen pasienter. Doravirin (Pifeltro®) må benyttes i kombinasjon med andre virkestoff for behandling av HIV.

Vurdering av oppdatert pristilbud

Årskostnaden for doravirin (Pifeltro®) - er med det nye tilbudet [REDACTED] NOK.

SLV mener proteasehemmeren darunavir, som må administreres sammen med en booster, er relevant komparator. Kombinasjonen darunavir+kobicistat (Rezolsta) har en årskostnad på [REDACTED] NOK. Både doravirin og darunavir/kobicistat må kombineres med andre legemidler for behandling av HIV. Darunavir-baserte regimer er ikke lenger anbefalt primærbehandling.

Årskostnad (NOK) for komplett regime basert på doravirin monotablett og darunavir/kobicistat er:

- Doravirin (Pifeltro®) + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord: [REDACTED]
- Doravirin (Pifeltro®) + Abakavir/Lamivudin (Kivexa®): [REDACTED]
- Darunavir/kobicistat (Rezolsta®) + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord: [REDACTED]
- Darunavir/kobicistat (Rezolsta®) + abakavir/lamivudin (Kivexa®): [REDACTED]

SLV mener at også efavirenz (Stocrin®) kan være relevant komparator da det er gjort direkte sammenlignende studier. Efavirenz er en eldre NNRTI. Efavirenz-basert regime er ikke lenger relevant i klinisk praksis. I følge leverandøren er doravirin en vesentlig forbedret NNRTI, som er designet nettopp med tanke på å unngå bivirkninger som tidligere er sett ved NNRTI og som har ledet til at de ikke lenger er primærbehandling.

Dersom dette viser seg å stemme i praksis, kan det tenkes at doravirin-baserte regimer på sikt kan få større betydning i behandling av HIV.

Årskostnad Pifeltro-basert regime sammenlignet med aktuelle behandlingsregimer i gjeldende LIS-anbefaling:

Kostnader ved behandling med Pifeltro® med gjeldende tilbud er nå [REDACTED] [REDACTED] de relevante alternativene til behandling av HIV. SLV mener det ikke er dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med Pifeltro®, når administrert i kombinasjon med andre ART, kan rettferdiggjøre at dette kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer.

Spesialistgruppen forventer at Pifeltro® er et legemiddel som i liten grad vil bli benyttet, men som kan være et alternativ for noen pasienter.

På bakgrunn av prissammenligninger over anser Sykehusinnkjøp HF at behandling med Pifeltro® i spesialisthelsetjenesten trolig er kostnadseffektiv. Trolig vil en eventuell innføring ikke få nevneverdige budsjettvirkninger.

[REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

I reviderte retningslinjer for HIV-behandling fra februar 2019 anbefales kun integrasehemmere som førstevalgsbehandling. En innføring av doravirin-basert regime (Pifeltro®) anses derfor å ikke ha særlig betydning for fremtidige anskaffelser. En eventuelt bedret bivirkningsprofil for doravirin-baserte regime sammenlignet med det som hittil har vært erfaringen for NNRTI-baserte regimer kan endre posisjonen til doravirin på lenger sikt.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Doravirin (DOR) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI). NNRTI anses generelt ikke som primærbehandling, og virkestoffet doravirin er ikke omtalt i retningslinjene. Doravirin må administreres i kombinasjon med andre ART. Det forventes at doravirin i liten grad vil bli benyttet, men kan være et alternativ for noen pasienter. Gitt dagens faglige retningslinjer og kliniske praksis vil en innføring av dette medikamentet ikke få nevneverdige budsjettkonsekvenser.

Fagdirektørene anbefaler at doravirin (Pifeltro®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon og administreres i kombinasjon med andre antiretrovirale midler til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon. Medikamentet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan tas i bruk når neste LIS-anbud trer i kraft, forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne vurdering.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet,	Ja

	Metode	Kommentar
	budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	<i>Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv er oppdatert i 2019.</i>
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til hurtig metodevurdering: [ID2018 047 Doravirin - Behandling av HIV-infeksjon](#)
4. Kommentar fra firma - [Link](#)
5. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler(LIS), datert 3. juni 2019

NYE METODER

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

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

Oslo 07. august 2019

Sak til beslutning: ID2018_047 Doravirin (Pifeltro) til behandling av HIV-infeksjon

Herved oversendes en sak til beslutning: «Doravirin (Pifeltro) til behandling av HIV-infeksjon (ID2018_047)»

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

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

NYE METODER

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

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

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.05.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	11.06.2018
Kontakt med produsent opprettet	29.05.2018
Dokumentasjon mottatt	31.10.2018
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne saken
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	20.03.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	11.04.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	07.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	07.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	162 dager

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 3. juni 2019
 Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

DORAVIRIN (PIFELTRO®) TIL BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON

Det vises til ID2018_047 metodevurdering fra Legemiddelverket for doravirin (Pifeltro®) til behandling av hiv-infeksjon. Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert til å hevde at Pifeltro®, når administrert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er minst like god som de andre komplette og foretrukne behandlingsregimene som er tilgjengelige i Norge for behandling av HIV-infeksjon. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med Pifeltro®, når administrert i kombinasjon med andre ART, kan rettferdiggjøre at dette kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer i anbefalingene i LIS-anbudet for legemidler til behandling av HIV-infeksjon.



Pakning	MAKS-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP
Pifeltro® 30 tabl	4714,2		

Med gjeldende pristilbud er årskostnaden for Pifeltro® [redacted] Pifeltro® må kombineres med andre legemidler for å være komplett behandling for HIV.

Nye faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV

Det er februar 2019 publisert oppdaterte retningslinjer for behandling av HIV, der et regime bestående av en integrasehemmer og to NRTI nå er initialterapi¹.

Doravirin (DOR) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI), NNRTI anses generelt ikke som primærbehandling, virkestoffet doravirin er ikke omtalt i retningslinjene. Trolig vil doravirin være et alternativ for noen pasienter. Trolig vil doravirin være et alternativ for noen pasienter. Doravirin (Pifeltro®) må benyttes i kombinasjon med andre virkestoff for behandling av HIV.

Vurdering av oppdatert pristilbud

Årskostnaden for doravirin (Pifeltro®) - basert regime er med det nye tilbudet [redacted] NOK.

Legemiddelverket mener proteasehemmeren darunavir, som må administreres sammen med en booster, er relevant komparator. Kombinasjonen darunavir+kobicistat (Rezolsta) har en årskostnad

¹ <https://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2019.pdf>



på [REDACTED] NOK. Både doravirin og darunavir/kobicistat må kombineres med andre legemidler for behandling av HIV. Darunavir-baserte regimer er ikke lenger anbefalt behandling.

Årskostnad (NOK) for komplett regime basert på doravirin monotablett og darunavir/kobicistat er:

- Doravirin (Pifeltro®) + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord: [REDACTED]
- Doravirin (Pifeltro®) + Abakavir/Lamivudin (Kivexa®): [REDACTED]
- Darunavir/kobicistat (Rezolsta®) + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord: [REDACTED]
- Darunavir/kobicistat (Rezolsta®) + abakavir/lamivudin (Kivexa®): [REDACTED]

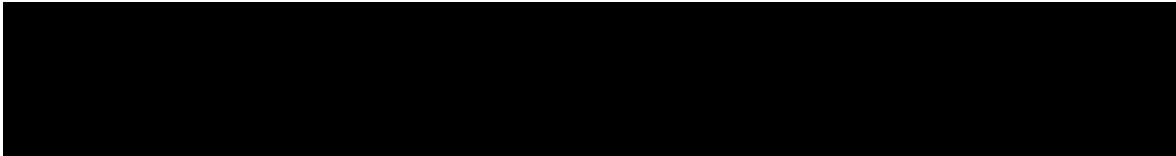
Legemiddelverket mener også efavirenz (Stocrin®) kan være relevant komparator da det er gjort direkte sammenlignende studier, efavirenz er en eldre NNRTI. Efavirenz-basert regime er ikke lenger relevant i klinisk praksis. I følge leverandøren er doravirin en vesentlig forbedret NNRTI, som er designet nettopp med tanke på å unngå bivirkninger som tidligere er sett ved NNRTI og som har ledet til at de ikke lenger er primærbehandling. Dersom dette viser seg å stemme i praksis kan det tenkes at et doravirin-basert regime som Delstrigo® på sikt kan få større betydning i behandling av HIV.

Årskostnad Pifeltro-basert regime ® sammenlignet med aktuelle behandlingsregimer i gjeldende LIS-anbefaling:

Kostnader ved behandling med Pifeltro® med gjeldende tilbud er nå [REDACTED] de relevante alternativene til behandling av HIV. Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med Pifeltro®, når administrert i kombinasjon med andre ART, kan rettferdiggjøre at dette kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer

Tilbakemeldingen fra Spesialistgruppen er at Pifeltro® er et legemiddel som i liten grad forventes benyttet, men som kan være et alternativ for noen pasienter.

På bakgrunn av prissammenligninger over anser Sykehusinnkjøp HF at behandling med Pifeltro® i spesialisthelsetjenesten trolig er kostnadseffektiv. Trolig vil en eventuell innføring ikke få nevneverdige budsjettvirkninger.



Betydning for fremtidig anskaffelse

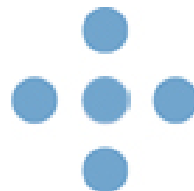
I reviderte retningslinjer for HIV-behandling fra februar 2019 er det kun integrasehemmere som anbefales som førstevalgsbehandling, en innføring av doravirin-basert regime (Pifeltro®) anses derfor å ikke ha særlig betydning for fremtidige anskaffelser. En eventuelt bedret bivirkningsprofil for doravirin-baserte regime sammenlignet med det som hittil har vært erfaringen for NNRTI-baserte regimer kan endre posisjonen til doravirin på lenger sikt.

Dersom doravirin (Pifeltro®) kan innføres i spesialisthelsetjenesten til behandling av HIV-infeksjon, vil Legemiddelet inngå i framtidige LIS-anbud. Legemidlet kan da først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Mvh

Asbjørn Mack (e.f.)
Forhandlingsleder

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 77 – 2019 ID2018_048 Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil (Delstrigo®)-kombinasjonsbehandling av HIV-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 ad. *Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil (Delstrigo®)-kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Entablettsformuleringen *doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksilfumarat (Delstrigo®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.
2. Legemiddelet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft, forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_048 *Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil (Delstrigo®)-kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 16. august 2019

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

ID2018_048 Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil (Delstrigo®) –kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at entabletsformuleringen doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksilfumarat (Delstrigo®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.

Legemiddelet må inngå i framtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt en hurtig metodevurdering av legemiddelet doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksilfumarat (Delstrigo®). SLV har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Delstrigo i henhold til bestilling *ID2018_048: Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil – kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon* og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD Norge AS (MSD). Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Det ble 01.09.2018 iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av HIV-infeksjon i Norge. Dette medfører at behandlingsalternativer som er å anse som medisinsk likeverdige rangeres etter behandlingskostnad per år. I anbudsanbefalingene er alle komplette behandlingsregimer plassert i to grupper – gruppe 1 og gruppe 2. Preparatene som inngår i gruppe 1 skal benyttes som førstevalg ved behandling av HIV-infeksjon. Preparatene som inngår i gruppe 2 kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i gruppe 1. I den kommende konkurransen tilhører Delstrigo gruppe 2. (Anbudsanbefalingene ble revidert 29.03.2019 på bakgrunn av at de faglige retningslinjer for anbefalt behandling var endret).

Denne metodevurderingen er avgrenset til kun å vurdere hvorvidt doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproksilfumarat (DOR/3TC/TDF) (Delstrigo®) har sammenliknbar effekt og sikkerhet med andre etablerte og foretrukne legemiddelregimer til behandling av HIV-infeksjon

Alvorlighet og prognosetap

MSD har i dette tilfellet bare levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet for å dokumentere at DOR/3TC/TDF har sammenliknbar effekt og sikkerhet som relevant komparator. SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Antall meldte HIV- tilfeller i Norge nådde en topp i 2008 med 299 tilfeller, var 213 i 2017 og 191 i 2018. Ved utgangen av 2018 var det totalt (kumulativt) diagnostisert 6468 HIV-positive personer i Norge. Det er beregnet at per 2018 lever anslagsvis 4500-5000 personer med HIV-infeksjon i Norge. Det er anslått at cirka 4000 pasienter mottar antiretroviral terapi (ART) rettet mot HIV-infeksjon i Norge i dag. Et ukjent antall av disse vil være aktuelle for behandling med Delstrigo.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen:

Humant immunsviktvirus (HIV) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. HIV smitter gjennom blod og sekreter, vanligvis via seksuell kontakt eller fra mor til barn under graviditet. HIV infiserer T-lymfocytter ved å feste seg primært til CD4-reseptoren på celleoverflaten, som særlig uttrykkes på aktiverte CD4 T-lymfocytter. Inne i T-lymfocytene vil virus-DNAet inkorporeres i cellens eget DNA. I infiserte CD4-celler kan HIV da forbli integrert (latent infeksjon), eller være aktivt replikerende. Når HIV replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. Disse virusene vil igjen infisere nye celler, og holde syklusen gående. Resultatet er en gradvis reduksjon av pasientens antall CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre lymfocytter, slik som CD8 T-celler og B-lymfocytter, utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt.

Behandling av HIV-infeksjon

Infeksjon med HIV var tidligere en dødelig tilstand. Etter at effektive kombinasjoner av en ART ble introdusert, har infeksjonen gått over til, i de fleste tilfeller, å være en kronisk sykdom. Behandlingen er livslang. Den har som formål å holde virusnivåene i blodet lave og CD4-nivået i blodet høyt, og derved forhindre at infeksjonen fører til ervervet immunsvikt (AIDS). God etterlevelse av legemiddelbehandlingen er avgjørende for å unngå resistensutvikling og terapivikt. For å holde den virale belastningen lav og å redusere faren for resistensutvikling, består behandlingen alltid av en kombinasjon av flere ulike virkestoffer.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I februar 2019 ble reviderte *Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV*¹ publisert. Initialterapi for behandlingsnaive HIV-pasienter i Norge er primært en integrasehemmer (INSTI) i kombinasjon med to nukleosid/nukleotid revers transkriptase-hemmere (NRTI). Sekundært velges et ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) eller proteasehemmer (PI) basert regime, sistnevnte boostret med kobicistat eller ritonavir.

¹ <https://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2019.pdf>

Behandling med doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksil (DOR/3TC/TDF)

Indikasjon

Behandling av voksne med HIV-1-infeksjon uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI).

Doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksilfumarat (DOR/3TC/TDF) (Delstrigo®) er et nytt éntabletsregime til behandling av humant immunsviktvirus (HIV)-1 infeksjon. DOR/3TC/TDF er et fast kombinasjonspreparat bestående av tre ulike virkestoffer. Av disse er 3TC (lamivudin) og TDF (tenofovirdisoproksilfumarat) allerede tilgjengelig på det norske markedet, og er godt etablerte i behandling av HIV-infeksjon i norsk klinisk praksis. DOR (doravirin) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI).

Dosering

Den anbefalte dosen av DOR/3TC/TDF hos voksne er én 100/300/245 mg tablett tatt peroralt én gang daglig med eller uten mat.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene vurdert som mulig eller sannsynlig forbundet med doravirin var kvalme (6 %) og hodepine (5 %). Vanlig forekommende bivirkninger angitt å være forbundet med DOR/3TC/TDF er unormale drømmer, insomni, mareritt, depresjon, hodepine, svimmelhet, somnolens, hoste, nesesyntomer, kvalme, diaré, abdominalsmerter, oppkast, alopesi, utslett, muskelforstyrrelser, fatigue og feber.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen er de samme som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT). Det foreligger en direkte sammenlikning av DOR versus darunavir (en proteasehemmer) + ritonavir (booster) (DRV+r), med tillegg av enten kombinasjonen emtricitabin (FTC)/ TDF eller abakavir (ABC)/3TC, i begge behandlingsarmer (DRIVE-FORWARD studien). Det foreligger også en direkte sammenlikning av den faste kombinasjonen DOR/3TC/TDF versus den faste kombinasjonen efavirenz (EFV)/FTC/TDF (DRIVE-AHEAD studien). Non-inferioritet ble vist i begge studiene.

Av de to sammenliknende kombinasjonsbehandlingene nevnt over, har kombinasjonen DRV+booster + FTC/TDF, alternativt DRV+booster + ABC/3TC, begge vært innplassert i gruppen «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbudsanbefalingene, det vil si var fram til retningslinjene og LIS-anbefalingene ble oppdatert våren 2019 blant de foretrukne behandlingsregimene i klinisk praksis. Alle behandlingsalternativene listet i denne gruppen anses generelt som medisinsk likeverdige alternativer. Kombinasjonen EFV/FTC/TDF er innplassert i LIS-anbefalingene under gruppen «*Andre legemidler til behandling av HIV*», dvs. kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i den første gruppen. Studien DRIVE-FORWARD synes dermed mest relevant med hensyn til norsk klinisk praksis og dagens behandlingsanbefalinger fra LIS-anbudet.

SLV mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert til å hevde at Delstrigo er minst like god som de andre komplette og foretrukne behandlingsregimene som er tilgjengelige i Norge for behandling av HIV-infeksjon.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har ikke vurdert om behandling med Delstrigo er kostnadseffektiv, kun om det har sammenliknbar effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av HIV-infeksjon. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med Delstrigo kan rettferdiggjøre at dette kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer i anbefalingene i LIS-anbudet for legemidler til behandling av HIV-infeksjon.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

Pristilbud og oppdatert pristilbud

MSD ga 30.4.2019 et pristilbud på Delstrigo. Etter forhandling med Sykehusinnkjøp ga MSD 24.05.2019 et oppdatert pristilbud – se *notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 3. juni 2019*.

Fra notatet

Doravirin (DOR) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI), NNRTI anses generelt ikke som primærbehandling, virkestoffet doravirin er ikke omtalt i retningslinjene. Trolig vil doravirin være et alternativ for noen pasienter. De to andre virkestoffene i kombinasjonen, lamivudin og TDF er godt kjent. Delstrigo® er en éntablettsformulering. Med gjeldende pristilbud er årskostnaden for Delstrigo® [REDACTED] NOK.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert til å hevde at Delstrigo er minst like god som de andre komplette og foretrukne behandlingsregimene som er tilgjengelige i Norge for behandling av HIV-infeksjon. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med Delstrigo kan rettferdiggjøre at dette kan ha høyere pris enn andre behandlingsregimer i anbefalingene i LIS-anbudet for legemidler til behandling av HIV-infeksjon.

Behandlingskostnad per år med LIS rabattert AUP for Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord + darunavir/kobicistat (Rezolzta®) og Abakavir/Lamivudin (Kivexa®) + darunavir/kobicistat (Rezolsta®) som er rangert som 1. og 2. valg er henholdsvis [REDACTED] NOK og [REDACTED] NOK med gjeldende anbudspriser. Darunavir-baserte regimer (proteasehemmer) er ikke lenger anbefalt primærbehandling.

Kostnader ved behandling med Delstrigo® med gjeldende tilbud ([REDACTED] NOK) er [REDACTED] sammenlignbare kombinasjonsregimer i HIV-behandling basert på proteasehemmer som er rangert i dagens HIV-anbud. Ingen av disse er lenger ansett som primærbehandling av HIV, men benyttes fremdeles i klinisk praksis i noe grad. I følge leverandøren er doravirin en vesentlig forbedret NNRTI, som er designet nettopp med tanke på å unngå bivirkninger som tidligere er sett ved NNRTI og som har ledet til at de ikke lenger er primærbehandling. Dersom dette viser seg å stemme i praksis, kan det tenkes at et doravirin-basert regime som Delstrigo® på sikt kan få større betydning i

	Metode	Kommentar
	budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	<i>Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv er oppdatert i 2019.</i>
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til hurtig metodevurdering: [Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil \(Delstrigo®\) –kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon](#)
4. Kommentar fra firma - [Link](#)
5. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 3. juni 2019

NYE METODER

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

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

Oslo 07. august 2019

Sak til beslutning: ID2018_048 Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil – kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon

Herved oversendes en sak til beslutning: «Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil – kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon (ID2018_048)»

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen, kommentar fra firma og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

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

NYE METODER

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

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

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.05.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	11.06.2018
Kontakt med produsent opprettet	29.05.2018
Dokumentasjon mottatt	31.10.2018
Start metodevurdering	31.10.2018
Fageksperter kontaktet første gang	n.a.
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	20.03.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport ferdigstilt	11.04.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	07.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	07.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	162 dager

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 3. juni 2019
 Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

DORAVIRIN/LAMIVUDIN/TENOFOVIRDISOPROKSIL (DELSTRIGO®) TIL BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON

Det vises til ID2018_048 metodevurdering fra Legemiddelverket for doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil (DOR/3TC/TDF, Delstrigo®) til behandling av hiv-infeksjon. Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert til å hevde at Delstrigo® er minst like god som de andre komplette og foretrukne behandlingsregimene som er tilgjengelige i Norge for behandling av HIV-infeksjon. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med Delstrigo® kan rettferdiggjøre at dette kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer i anbefalingene i LIS-anbudet for legemidler til behandling av HIV-infeksjon.



Pakning	MAKS-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP
Delstrigo® 30 tabl	5504,10		

Med gjeldende pristilbud er årskostnaden for Delstrigo® NOK.

Nye faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV

Det er februar 2019 publisert oppdaterte retningslinjer for behandling av HIV, der et regime bestående av en integrasehemmer og to NRTI nå er initialterapi¹.

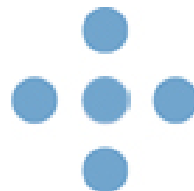
Doravirin (DOR) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI), NNRTI anses generelt ikke som primærbehandling, virkestoffet doravirin er ikke omtalt i retningslinjene. Trolig vil doravirin være et alternativ for noen pasienter. De to andre virkestoffene i kombinasjonen, lamivudin og TDF er godt kjent. Delstrigo® er en éntablettsformulering.

Vurdering av oppdatert pristilbud

Årskostnaden for Delstrigo® er med det nye tilbudet NOK.

Legemiddelverket mener kombinasjonsbehandlingene darunavir/ritonavir/emtricitabin/TDF og darunavir/ritonavir/abakavir/lamivudin er mest relevante sammenligningsalternativ. Årskostnad for disse regimene er hhv NOK og NOK med gjeldende anbudspriser. Darunavir-baserte regimer (proteasehemmer) er ikke lenger anbefalt behandling. Legemiddelverket mener også emtricitabin/efavirenz/tenofovir disoprosil (Padviram®) er relevant sammenligningsalternativ da det

¹ <https://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2019.pdf>



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

**Sak 78– 2019 ID2019_042 Dolutegravir/lamivudine
kombinasjonsjonstabletter (Dovato®) til behandling
av voksne med 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 ad. *Dolutegravir/lamivudine kombinasjonsjonstabletter (Dovato®) til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Entablettsformuleringen dolutegravir/lamivudine (Dovato®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.
2. Legemiddelet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft, forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_042 *Dolutegravir/lamivudine kombinasjonsjonstabletter (Dovato®) til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 16. august 2019

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

ID2019_042 Dolutegravir/lamivudine kombinasjonstabletter (Dovato®) til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at entablettformuleringen dolutegravir/lamivudine (Dovato®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.

Legemiddelet må inngå i framtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

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

Bakgrunn

Metodevarsel fra Statens legemiddelverk (SLV) for *ID2019_042 Dolutegravir/lamivudine kombinasjonstabletter (Dovato®) til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon* ble behandlet i Bestillerforum RHF i møte 29. april 2019 (sak 65-19). Beslutning: «Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF, LIS lage et prisnotat som kan ligge til grunn for en beslutning om en eventuell innføring. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.»

Dovato fikk markedsføringstillatelse (MT) i EU og Norge 1. juli 2019.

Metoden innebærer et nytt behandlingsprinsipp og ny bivirkningsprofil: to antivirale midler i stedet for tre antivirale midler med tilsvarende effekt (non-inferior).

Medikamentet er en ny formulering der to eksisterende virkestoffer er kombinert i en enkelt tablett.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I februar 2019 ble reviderte *Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV*¹ publisert. Initialterapi for behandlingsnaive HIV-pasienter i Norge er primært en integrasehemmer (INSTI) i kombinasjon med to nukleosid/nukleotid revers transkriptase-hemmere (NRTI). Sekundært velges et ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) eller proteasehemmer (PI) - basert regime, sistnevnte boostret med kobicistat eller ritonavir. Ved dagens behandling brukes tre ulike antiretrovirale midler samtidig. Det finnes kombinasjonstabletter med tre medikamenter.

¹ <https://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2019.pdf>

I de reviderte faglige retningslinjene er det også introdusert muligheten for et alternativt oppstartregime med et 2-tabletsregime (dolutegravir + lamivudin), men da med en del spesifiserte forutsetninger. Kombinasjonen dolutegravir + lamivudin omtales i retningslinjene som førstelinjebehandling.

Metoden er utviklet som en kombinasjon av to kjente antivirale midler til behandling av infeksjon med humant immunsvikt virus type 1 (HIV-1) hos voksne. Dolutegravir er en integrasehemmer. Lamivudin er en NRTI.

Entabletskombinasjonen Dovato fikk MT i Norge 1. juli 2019. Firma GSK kan tilby lik pris for entabletsregime som den løse kombinasjonen av dolutegravir og lamivudin.

Tre relevante fase III-studier er identifisert. To av dem ferdigstilles i mars 2020, og den siste i juli 2022.

Virkestoffene i tableten i løs kombinasjon er allerede vurdert av EMA med konklusjon om non-inferiority sammenlignet med trekomponentregimet dolutegravir + tenofovirdisoproksil/emtricitabin, det vil si sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom dobbel behandling (DTG med 1 NRTI) og trippel behandling (DTG med 2 NRTI). Fra SPC² for dolutegravir (Tivicay®):

To-komponentregimet med dolutegravir 50 mg daglig og lamivudin 300 mg daglig ble undersøkt i to store randomiserte og blindede studier, GEMINI 1 og GEMINI 2 (de samme studiene som er referert i metodevarselet). Dette regimet er bare egnet for behandling av HIV-1-infeksjon der det ikke er kjent eller mistenkt resistens mot integraseinhibitorklassen eller lamivudin.

To av de omtalte studiene i metodevarslet (GEMINI 1 og GEMINI 2) er langtidsstudier som pågår, men resultater etter 48 uker ligger til grunn for godkjent bruk av løs kombinasjon dolutegravir og lamivudin.

Det finnes flere kombinasjonsbehandlinger for HIV med tre eller flere virkestoff. Dolutegravir/lamivudin (Dovato®) er eneste legemiddel med kun to virkestoff som har dokumentert effekt hos behandlingsnaive pasienter med HIV.

Pristilbud

GSK har 27.3.2019 gitt et pristilbud på Dovato – *se vedlagte notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 22. mai 2019.*

Fra notatet:

Det vises til metodevarsel fra Legemiddelverket LM nr 031 2019, sist oppdatert 25.3.2019³. Dersom metoden får MT, har EMA, og indirekte Legemiddelverket, godkjent non-inferiority-studiene som er vedlagt MT-søknaden og anerkjenner resultatene av disse.

I så tilfelle er det tilstrekkelig dokumentert at Dovato har sammenlignbar effekt og sikkerhet med andre behandlingsregimer som benyttes i behandling av HIV og som inngår i dagens LIS-anbefalinger fra anbudet. Behandling med Dovato vil da kunne anses som kostnadseffektiv når kostnadene til behandling er på linje med eller lavere enn sammenlignbare behandlingsregimer til HIV.

² SPC – godkjent preparatomtale

³

https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling/D/LM03119_Dolutgravir_lamivudine_kombinasjonstabletter%20til%20behandling%20av%20HIV%20infeksjon.pdf

Det er for tiden ikke fastsatt maksimalpriser for Dovato, SLV fastsetter maksimalpris basert på ni-lands-regelen når metoden får MT. Med gjeldende pristilbud er årskostnaden for Dovato [REDACTED] NOK.

Nye faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV

I følge de reviderte faglige retningslinjene er dolutegravir + lamivudin er tatt inn som alternativt oppstartsregime, men da med en del spesifiserte forutsetninger. Avsnittet om skifte av behandlingsregime hos pasienter med viruskontroll er utvidet, og inkluderer også alternative 2-medikament regimer. Avsnittet om skifte av behandlingsregime hos pasienter med viruskontroll er utvidet, og inkluderer også alternative 2-medikament regimer.

Vurdering av pristilbud

Årskostnaden for Dovato® er med tilbudt pris [REDACTED] NOK. [REDACTED]
[REDACTED] som allerede er etablerte legemidler og som kan forskrives til HIV-pasienter i dag.

Oppsummert er problemstillingen om HIV-behandling skal skje med en kombinasjon av to eller tre virkestoff. Standarden i dag er behandling med tre virkestoff. Informasjon fra spesialistgruppen tilsier at det er behov for langtidsdata og klinisk erfaring med 2-medikamentregimer med tanke på resistensutvikling før et regime med kun to virkestoff kan anbefales som standardbehandling på linje med/erstatning for dagens 3-medikamentregimer.

Årskostnad Dovato sammenlignet med aktuelle behandlingsregimer i gjeldende LIS-anbefaling

- Årskostnad dolutegravir/lamivudin (Dovato®): [REDACTED]
- Årskostnad dolutegravir/abakavir/lamivudin (Triumeq®): [REDACTED]
- Årskostnad raltegravir + abakavir/lamivudin (Isentress® og Kivexa®): [REDACTED]

Årskostnad for éntabletsregimene som nylig er innført:

- Biktegravir/emtricitabin/ tenofovir-alafenamid (Biktarvy®) kr [REDACTED]
- Dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) kr [REDACTED]

Sammenlignet med alternativet som i dag mest trolig vil fortrenses (komparator i en helseøkonomisk analyse), er behandling med Dovato kostnadseffektiv så lenge prisen er på linje med, eller lavere enn komparator.

Sykehusinnkjøp vurderer på bakgrunn av prissammenligninger over at behandling med Dovato trolig vil være kostnadseffektiv. Gitt tilnærmet samme prisnivå i kommende anbud vil ikke en eventuell innføring ha nevneverdige budsjettvirkninger.

Betydning for fremtidig anskaffelse

I reviderte retningslinjer for HIV-behandling fra februar 2019 er regimer med kun to virkestoff nevnt, men foreløpig ikke blant førstevalg. Klinikkerne i HIV-spesialistgruppen mener regime med to virkestoff på sikt kan bli ansett som førstevalg, men det vil være behov for langtidsdata. Foreløpig er regime med to virkestoff benyttet av et mindretall av pasientene, i form av løs kombinasjon Tivicay® og Epivir®.

Sykehusinnkjøp vurderer at Legemiddelverkets vurdering av nytte/risiko i MT-prosessen er tilstrekkelig beslutningsgrunnlag for å beslutte eventuell innføring i spesialisthelsetjenesten. Med prisen som er tilbudt er kriteriet om kostnadseffektivitet trolig oppfylt for behandling. Det synes derfor ikke å være behov for ytterligere metodevurdering. Sykehusinnkjøp anbefaler at behandling med Dovato kan innføres i spesialisthelsetjenesten og inngå i fremtidige anbud dersom prisen er på linje med eller lavere enn sammenlignbar behandling. Legemiddelprisen som er tilbudt 27. mars ligger til grunn for anbefalingen, og kan ikke økes.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevarsel fra Statens legemiddelverk, innspill til Bestillerforum RHF og notat fra Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS). Dolutegravir/lamivudin (Dovato®) er eneste legemiddel med kun to virkestoff som har dokumentert effekt hos behandlingsnaive pasienter med HIV. Virkestoffene i tablettene finnes allerede som løs kombinasjon, og kombinasjonen er godkjent for bruk i dag. Non-inferiority er stadfestet i MT-prosessen. Det anses ikke nødvendig å gjennomføre metodevurdering for entablettsformuleringen av kombinasjonen. I de oppdaterte retningslinjene for oppfølging og behandling av HIV er muligheten for et alternativt oppstartregime med et 2-tablettsregime (dolutegravir + lamivudin) introdusert som førstelinjebehandling, men da med en del spesifiserte forutsetninger. Det er behov for langtidsdata og klinisk erfaring med tanke på resistensutvikling før et to-medikamentregime kan anbefales som standardbehandling på linje med/erstatning for dagens tre-medikamentregimer.

Fagdirektørene anbefaler at entablettsformuleringen dolutegravir/lamivudine (Dovato®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon. Medikamentet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan tas i bruk når neste LIS-anbud trer i kraft, forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne vurdering.

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

	Metode	Kommentar
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	<i>Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv er oppdatert i 2019.</i>
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Metodevarsel LM nr 031 2019, oppdatert versjon, datert 25.03.2019 - [Link](#)
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) - [Link](#)

NYE METODER

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

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

Oslo 27. juni 2019

Sak til beslutning: Dolutgravir/lamivudine (Dovato) kombinasjonstablett til behandling av HIV-1 infeksjon

Herved oversendes en sak til beslutning: «Dolutgravir/lamivudine (Dovato) kombinasjonstablett til behandling av HIV-1 infeksjon - ID2019_042»

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

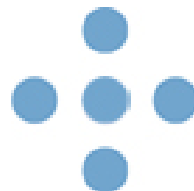
NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 79– 2019 ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

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 ad. *Venetoklaks (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Venetoklax (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab* kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_017*Venetoklaks (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab*

til behandling av kronisk lymfatisk leukemi, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. august 2019

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

ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at venetoklax (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke vært behandling med signalveishegger.

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

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført en hurtigmetodevurderingen *ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi*. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste form for leukemi i den vestlige verden, og utgjør nesten halvparten av alle tilfeller av leukemi hos pasienter over 65 år. I Norge er det hvert år 250-300 nye tilfeller av KLL. KLL er en saktevoksende malign blodsykdom. Bare cirka 20% av pasientene er behandlingstrengende ved diagnosetidspunkt. Nær en tredjedel av pasientene vil aldri ha behov for behandling. Medianalder ved diagnosetidspunkt er cirka 72 år, sykdommen er hyppigere hos menn, mann/kvinne ratio 1,5. KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte kan påvises mange år før sykdomsmanifestasjon.

Fem års totaloverlevelse (OS) i Norge er 85%, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen er i ved diagnosetidspunkt (Binet stadium). Mutasjoner som

del(17p)/TP53 gir dårligere prognose med dårlig respons på behandling og kort overlevelse. Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle medikamentene som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende p53-signalvei. I underkant av 10% av pasientene som har behov for førstelinjebehandling har en slik mutasjonsstatus.

Behandling med venetoklaks

Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) har markedsføringstillatelse (MT) for behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. Den generelle kliniske effekten ved behandling med VR er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det kan være aktuelt å erstatte bruk av signalveishemmere (først og fremst ibrutinib, men også noe idelalisib) med VR for om lag 30-40 pasienter hvert år i Norge.

Virkningsmekanisme

Venetoklaks hemmer proteinet B-celle-lymfom (BCL)-2, et antiapoptotisk protein (det hjelper kreftcellene til å overleve). Blokkering av dette proteinet bidrar til å drepe og redusere antall kreftceller. Forverring av sykdommen forsinkes også.

Venetoklaks som monoterapi har demonstrert høye responsrater i pasienter med KLL som har mottatt en rekke tidligere behandlinger. Kombinasjonen VR gir en synergistisk effekt.

Dosering

Venetoklaks (Venclyxto®) finnes som tabletter, 10 mg, 50 mg og 100 mg.

Behandling skal startes opp og overvåkes av lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler. Dosen økes gradvis for å redusere tumormasse og risikoen for tumorlysesyndrom.

Voksne: Startdosen er 20 mg 1 gang daglig i 7 dager. Dosen skal økes gradvis over 5 uker opp til daglig dose på 400 mg. Deretter tas 400 mg en gang daglig. Etter syv dager starter administrasjon av rituksimab. Bør tas i 24 måneder fra syklus 1 dag 1 med rituksimab.

Bivirkninger

Svært vanlige ($\geq 1/10$): Nøytropeni, anemi, lymfopeni, diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, hyperfosfatemi, hyperkalemi, hypokalsemi, fatigue.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer¹ (revidert 2019) gir anbefalinger om behandlingsforløp ved KLL.

KLL er en saktevoksende malign blodsykdom. Både førstelinjebehandling og behandling ved tilbakefall startes først når det oppstår behandlingsindikasjon i henhold til kriterier satt av National cancer institute (NCI) og International workshop on chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).

Andrelinjebehandling og seinere behandling (Handlingsprogrammet, kapittel 7.3).

Det anbefales at behandlingen som blir gitt som førstelinjebehandling gjentas hos pasienter som residiverer etter initialt å ha respondert med lang (mer enn 12 måneder) progresjonsfri overlevelse eller mer enn 24 måneder til ny behandlingsindikasjon.

¹ <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/forord>

Anbefalingen baserer seg på klinisk erfaring, og er ikke dokumentert ved kliniske studier.

Hos pasienter som initialt var refraktære eller som er blitt resistente overfor klorambucil er det nærliggende å behandle med bendamustin i kombinasjon med rituximab. Fludarabinbasert behandling (FCR) kan vurderes ved god funksjonsstatus.

Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 12 måneder etter initial behandling med fludarabinholdig regime, kan behandles med signalveishemmerne ibrutinib eller idelalisib. Bendamustin i kombinasjon med rituximab er et alternativ.

Hvorvidt pasienter som responderer på behandlingen bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon ved alder under 70 år er uavklart etter introduksjonen av behandling med signalveishemmere.

Ibrutinib eller idelalisib er første alternativ hos pasienter med fludarabin og alemtuzumab resistent sykdom.

Alvorlighet og prognosetap

SLV har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad da dette er en kostnadsminimeringsanalyse.

Usikkerhet i analysen

Metodevurderingen er en kostnadsminimeringsanalyse som vurderer hvorvidt VR kan antas å ha minst like god effekt og sikkerhet som ibrutinib monoterapi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling for KLL. Budsjettkonsekvensene er beregnet basert på en antakelse om at VR vil erstatte ibrutinib monoterapi i andre eller senere linjer dersom VR innføres. Innlevert dokumentasjon vurderer ikke relativ effekt av VR sammenlignet med andre behandlinger (idelalisib) for pasienter som allerede har mottatt ibrutinib i første linje, det vil si pasienter som hadde påvist del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet.

SLV har også fått innspill fra det kliniske miljøet om at man ønsker å behandle med signalveishemmere som ibrutinib etter VR, eller motsatt, for de pasientene som skal ha videre behandling. Det er vanskelig å anslå både pasientantall og behandlingsslengde ved en slik sekvensiell behandling med både signalveishemmere og VR. Dersom VR erstatter ibrutinib i andre linje, og forskyver behandling med ibrutinib til tredje linje, vil utgiftene til behandling med ibrutinib i tredje linje påvirke de samlede budsjettkonsekvenser.

KLL er en langsomtvoksende sykdom. Mange pasienter er relativt eldre ved behandlingsstart etter diagnose, og dermed også ved behandlingsstart i senere linjer. Median alder ved diagnosetidspunkt for KLL er 72 år. Det går median 3-5 år før behandling med VR startes, og det er kanskje ikke aktuelt med behandling med både signalveishemmer og VR for mange av pasientene. På bakgrunn av dette er det grunn til å tro at legemiddelutgiftene til behandling med ibrutinib i tredje linje er lavere enn i andre linje. I tillegg kan også behandlingstiden her være kortere enn i andre linje ettersom pasientene er eldre og sykere ved behandlingsstart. SLV har ikke hatt mulighet til å beregne kostnadseffektivitet ved å behandle med ibrutinib monoterapi etter VR. Det er usikkerhet rundt antallet pasienter som vil bli behandlet med VR årlig. SLV antar at VR vil erstatte ibrutinib for 30 nye pasienter årlig i andre linje. Dersom VR innføres også for pasienter som allerede har mottatt ibrutinib, antar SLV at ti nye pasienter årlig

kan være aktuelle for behandling i denne gruppen. Dette er usikkert, og tallet kan være så høyt som 30 nye pasienter årlig.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med VR ved relapsert/refraktær (R/R) KLL er dokumentert i fase III studien MURANO. I studien var bendamustin/rituksimab (BR) sammenlignende behandling. Firma har levert en indirekte sammenligning for å dokumentere relativ effekt av VR sammenlignet med ibrutinib som anses som den relevante komparatoren.

SLV mener at effekt og sikkerhet av VR er godt dokumentert, men kostnadseffektivitet og relativ effekt er bare vurdert for deler av indikasjonen, det vil si VR behandling versus ibrutinib hos pasienter som har mottatt minimum én tidligere behandling.

Helseøkonomi

Det er levert en kostnadsminimeringsanalyse ved en justert indirekte sammenligning mot ibrutinib ved behandling i andre linje. Den indirekte sammenligningen viser at VR trolig ikke har dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi, og kliniske eksperter støtter denne vurderingen. SLV vurderer at budsjettvirkninger i andre linje er egnet for å si noe om hvilken behandling som bør benyttes først etter tilbakefall hos de pasientene hvor begge behandlingene er aktuelle. Innlevert dokumentasjon vurderer ikke relativ effekt av VR sammenlignet med andre legemiddelalternativ enn ibrutinib i andrelinje eller senere behandling (eksempelvis idelalisib og andre alternativ). Kostnadseffektivitet ved behandling med både VR og ibrutinib i sekvens er heller ikke kjent.

Budsjettkonsekvenser

SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kombinasjonsbehandling med VR ved behandling av KLL hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling vil gi en kostnadsreduksjon på om lag 5 millioner NOK (maks AUP inkl mva) per år i år fem, sammenlignet med å gi ibrutinib i samme behandlingslinje. Det er knyttet usikkerhet til dette anslaget, da behandlingstiden på ibrutinib er usikker, og denne direkte påvirker budsjettberegningene. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Dersom VR tas i bruk i tillegg til ibrutinib i sekvensiell behandling, vil det gi en økning i utgifter.

For pasienter som hadde påvist del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet og som allerede har mottatt ibrutinib, vil det koste cirka 22,4 – 67,2 millioner NOK (maks AUP inkl mva) i år fem å behandle 10-30 nye pasienter med VR etter ibrutinib.

Firmaet har i forbindelse med onkologianbudet (LIS 1907) gitt pristilbud, og har bekreftet at prisene skal ligge til grunn for beslutning i denne saken. *Se oppdatert notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler(LIS), datert 6. august 2019.*

Med den tilbudte prisen har behandling med VR [REDACTED] ibrutinib (Imbruvica®) når hele behandlingsforløpet legges til grunn. Forskjellen er om lag [REDACTED] NOK over hele perioden. [REDACTED]

[REDACTED] Beregningene er basert på behandling med venetoklaks i inntil to år i kombinasjon med rituksimab de første seks måneder, mens ibrutinib brukes kontinuerlig fram til sykdomsprogresjon (i analysen antatt varighet 41 måneder, det vil si 178 uker).

Gitt at VR trolig ikke har dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi, og [REDACTED]

[REDACTED]

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) har markedsføringstillatelse for KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. Effekten av denne kombinasjonsbehandlingen er godt dokumentert. Kombinasjonen har trolig ikke dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi. Relativ effekt og kostnadseffektivitet er bare vurdert for pasienter som tidligere har mottatt minst én behandling, og i det tilfellet der VR erstatter ibrutinib, ikke benyttes til ny sekvensiell behandling.

Fagdirektørene anbefaler at venetoklaks (Venclyxto®) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av kronisk lymfatisk leukemi til pasienter som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke vært behandling med signalveishemmer.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivare tatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. Forutsatt at den gis i stedet for behandling med signalveishemmeren ibrutinib til pasienter som tidligere har mottatt minst én behandling der tidligere behandling ikke er

	Metode	Kommentar
		behandling med signalveishegger, vil innføring av denne metoden føre til reduserte kostnader.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Ved innføring av metoden bør behandlingsanbefalinger for KLL i Nasjonalt handlingsprogram revideres i tråd med beslutningen i Beslutningsforum RHF.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgelrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til Hurtig metodevurdering ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto):
[Venetoklaks 06082019](#)
4. Oppdatert prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 6. august 2019 [Link](#)

NYE METODER

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

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

Oslo 07. august 2019

Sak til beslutning: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

Herved oversendes en sak til beslutning datert 06.08.2019: «Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (ID2018_017)»

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.03.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.04.2018
Kontakt med produsent opprettet	20.03.2018
Dokumentasjon mottatt	30.10.2018
Start metodevurdering	30.10.2018
Fageksperter kontaktet første gang	05.03.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	02.01.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	30.05.2019 Oppdatert 06.08.2019: Behandlingsvarighet for komparator rettet fra 164 til 178 uker.
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	07.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	07.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	212 dager, hvorav 11 dager i påvente av ytterligere opplysninger. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 201 dager.
---	--

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 6. august 2019
 Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi etter minst én tidligere behandling.

Det vises til ID2018_017, metodevurdering fra Legemiddelverket der venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) sammenlignes med signalveishemmeren ibrutinib i behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Legemiddelverket mener at VR trolig ikke har dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi. Relativ effekt, kostnadseffektivitet og budsjettvirkning ved å innføre VR som en erstatning for andre legemidler (som idelalisib eller bendamustin + rituksimab), eller å legge til VR som en ny terapilinje i sekvensiell behandling av KLL er ikke kjent. Det vises til oppdatert rapport fra Legemiddelverket 5. august 2019 med revidert beregning av legemiddelkostnad for ibrutinib, dette prisnotatet erstatter vårt prisnotat fra 20. juni 2019.

Abbvie har i forbindelse med onkologianbudet (LIS 1907) tilbudt følgende priser, og har bekreftet at prisene skal ligge til grunn for beslutning i sak om ID2018_017:

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP
115754	Venclyxto tab 10mg, 14	5942,16		
537354	Venclyxto tab 50mg, 7	4949,66		
538776	Venclyxto tab 100mg, 7	4949,66		
528542	Venclyxto tab 100mg, 14	9899,33		
532535	Venclyxto tab 100mg, 112	61734,27		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] kroner med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet i henhold til SPC; 400mg daglig. Venclyxto gis frem til progresjon eller inntil 2 år.

Metodevurderingen gjelder inntil 2 års behandling med Venclyxto i kombinasjon med rituksimab første seks måneder. Dette regimet sammenlignes med kontinuerlig bruk av ibrutinib (Imbruvica) frem til progresjon (i analysen er antatt varighet 41 måneder). Legemiddelverket har kjørt kostnadsminimeringsanalysen med gjeldende LIS-priser (LIS 1907)

Analysen viser at ved en total behandlingstid på 41 md (178 uker) med ibrutinib monoterapi, vil **legemiddel og administrasjonsutgiftene til VR være [redacted] enn for ibrutinib (LIS-AUP ekskl mva).**

Forventet behandlingskostnad ved behandling frem til progresjon for ibrutinib er [redacted] kr (LIS-AUP ekskl mva). Legemiddel- og administrasjonskostnaden for VR for samme tidsperiode er [redacted] kr (LIS-AUP ekskl mva).



Dersom pasienter i norsk klinisk praksis gjennomsnittlig har en lenger behandlingstid, [REDACTED] eksempelvis er besparelsen ved å innføre VR ved 5 års behandlingstid for ibrutinib monoterapi er på om lag [REDACTED] kr sammenlignet med ibrutinib (LIS-AUP ekskl mva). Imidlertid er da effekten av ibrutinib implisitt bedre enn det som er antatt for Venclyxto.

Legemiddelverket har også belyst kostnadene i et scenario der VR går inn som et alternativ i linjen etter ibrutinib – komparator er da idelalisib (Zydelig). Forutsetningen for analysen er usikre, med ulike resultater for PFS, men en oversikt over behandlingskostnader viser med gjeldende LIS-priser at behandling med Zydelig i denne settingen koster [REDACTED] kr (LIS-AUP ekskl mva, PFS/behandlingstid 19,4 måneder), mens behandling med VR koster [REDACTED] kr (LIS-AUP ekskl mva, PFS 24 måneder).

Vurdering av pris inngitt i anbud

Legemiddelverket vurderer at VR trolig ikke har dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi.

Med den tilbudte prisen har behandling med VR [REDACTED] enn Imbruvica når hele behandlingsforløpet legges til grunn, forskjellen er om lag [REDACTED] over hele perioden.

[REDACTED]
[REDACTED] Dersom godkjent dosering for Venclyxto eller bruk i praksis endres slik at Venclyxto brukes utover 2 år, må analysen gjøres på nytt for å vurdere kostnadseffektivitet. [REDACTED]
[REDACTED]

Metodevurderingen og prisnotatet gjelder primært situasjon der Venclyxto erstatter Imbruvica i KLL-behandling.

Gitt at VR trolig ikke har dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi, og [REDACTED]
[REDACTED]

Dersom VR ikke erstatter, men kommer i tillegg til ibrutinib i behandlingsforløpet til KLL-pasienter med påvist del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet, vil dette medføre budsjettvirkninger, anslagsvis i størrelsesordenene [REDACTED] (LIS-AUP inkl mva).

Betydning for fremtidig anskaffelse:

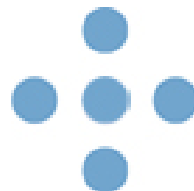
En eventuell innføring av VR vil med stor grad av sannsynlighet gi konkurranse for signalveishemmeren ibrutinib i behandling av KLL.

[REDACTED]
VR kan ved en eventuell innføring tas i bruk umiddelbart etter beslutning.

Mvh

Asbjørn Mack (e.f.)
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 80- 2019 ID2017_098 Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av levercellekarsinom

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 ad. *Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av levercellekarsinom* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Lenvatinib (Lenvima®)* kan innføres til behandling av levercellekarsinom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. oktober 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2017_ 098 Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av levercellekarsinom, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. august 2019

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

ID2017_098 Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av levercellekarsinom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lenvatinib (Lenvima®) kan innføres til behandling av levercellekarsinom.

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

Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. oktober 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt hurtig metodevurdering av *ID2017_098 Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av levercellekarsinom*. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eisai AB og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Levercellekarsinom (hepatocellulært karsinom, HCC) er en primær leverkreft. Primær leverkreft deles inn i HCC (90%) og intrahepatisk kolangiokarsinom. På verdensbasis er HCC en av de vanligste kreftformer. HCC forekommer hyppigst hos menn. I Norge forekommer denne kreftformen sjelden, men insidensen forventes å være økende. I følge tall fra Kreftregisteret fikk 282 personer diagnostisert primær levercellekreft i Norge i 2017, 175 menn og 107 kvinner. Median alder ved diagnosetidspunkt var i perioden 2013-2017 70 år for begge kjønn.

Alvorlighet

SLV vurderer at HCC er alvorlig, og har beregnet at HCC for denne populasjonen behandlet med sorafenib (Nexavar®) har et absolutt prognosetap på ca 15 QALY.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primær leverkreft. Det foreligger fra Helsedirektoratet et *Pakkeforløp for primær leverkreft (IS2511)*, sist oppdatert i august 2016. Retningslinjer fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og National Health Service (NHS) (UK) ligger til grunn for norske anbefalinger.

I enkelte tilfeller kan leverkreft behandles kirurgisk (leverreseksjon eller levertransplantasjon). Det forutsetter at tumor ikke er for stor, og at den er tilgjengelig for kirurgi. Inngrepet er omfattende. Mange pasienter har metastatisk eller inoperabel sykdom ved diagnosetidspunkt.

Aktuell medikamentell terapi (systemisk behandling) av pasienter med avansert HCC som ikke egner seg for kirurgisk behandling, men som er i god allmenntilstand, (ECOG 0-1), og med leverfunksjon Child – Pugh klasse A, består av kjemoterapi (kjemoembolisering) eller sorafenib som førstelinjebehandling, samt regorafenib hos pasienter som har progrediert på sorafenib (det vil si som andrelinjebehandling). I april 2019 besluttet Beslutningsforum at regorafenib (Stivarga®) fra 1. juni 2019 kan innføres til behandling av voksne pasienter med HCC som er blitt behandlet med sorafenib.

SLV har estimert at 86 pasienter i Norge hvert år kan være aktuelle for systemisk behandling. Det er usikkert hvor mange av disse som er aktuelle for behandling med Lenvima. Tallene er usikre.

Behandling med lenvatinib

Indikasjon

Lenvatinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ulike typer kreft.

For denne metodevurderingen er aktuell indikasjon:

Progressivt eller ikke-operabelt hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Lenvatinib er en tyrosinkinasereseptor – hemmer

Dosering

Anbefalt dosering er 8 mg (to 4 mg kapsler) en gang daglig for pasienter med kroppsvekt lavere enn 60 kg og 12 mg (tre 4mg kapsler) daglig for pasienter med kroppsvekt lik eller over 60 kg. Doseendringer baseres utelukkende på observert toksisitet. Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk effekt observeres eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene, hos 30 % eller flere pasienter med HCC behandlet med lenvatinib, er hypertensjon, diaré, redusert appetitt, fatigue og vekttap. De viktigste alvorlige bivirkningene var leversvikt, leverencefalopati, åreknuter på spiserøret, hjerneblødning, arterielle tromboemboliske hendelser, inkludert

hjerteinfarkt og hjerneinfarkt, cerebrovaskulær hendelse og nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon.

Komparator

SLV vurderer at det mest aktuelle behandlingsalternativet til Lenvima i førstelinjebehandling av HCC er sorafenib (Nexavar®). SLV godtar sorafenib som komparator, ettersom det ikke er tvil om at dette legemidlet er etablert i norsk klinisk praksis gjennom mange år.

Sorafenib (Nexavar®) har godkjent indikasjon som førstelinjebehandling av pasienter med HCC. SLV konkluderte i en refusjonsrapport fra 2010 med at denne behandlingen ikke var kostnadseffektiv. Modellen den gang beregnet en kostnad per vunnet leveår på omtrent 550 000 kroner og en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på omtrent 680 000 kroner. Dette er et resultat som vanligvis ikke anses som kostnadseffektivt. Finansieringsansvaret for sorafenib for alle indikasjoner ble overført til RHF-ene 1. mai 2017. I den forbindelse ble det ikke gjennomført ny/oppdatert hurtig metodevurdering for bruk av sorafenib ved HCC. Det er derfor ikke blitt konkludert med at sorafenib er å anse som kostnadseffektiv behandling. Etter at finansieringsansvaret for sorafenib (Nexavar®) ble overført til RHF-ene, foreligger det nå en redusert LIS-pris. Det er derfor ikke usannsynlig at denne reduserte LIS-prisen vil medføre at Nexavar® i dag kan være kostnadseffektiv behandling. Legemiddelet er per dags dato etablert i norsk klinisk praksis.

Effektdata

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på en internasjonal, randomisert, åpen, fase III-studie (REFLECT) som sammenlikner lenvatinib (Lenvima®) mot sorafenib (Nexavar®), gitt som førstelinjebehandling hos pasienter med framskredet/ikke-operabelt HCC. Det primære kliniske endepunktet i studien er totaloverlevelse (OS). I studien ble totalt 954 pasienter randomisert 1:1 til å få enten lenvatinib (12 mg ved utgangs kroppsvekt lik eller over 60 kg, eller 8 mg ved utgangskroppsvekt mindre enn 60 kg) peroralt én gang daglig, eller sorafenib 400 mg peroralt to ganger daglig. Median oppfølgingstid for pasientene i lenvatinib-armen var 27,7 måneder og 27,2 måneder i sorafenib-armen.

Resultatene viser at ved behandling med lenvatinib er det ikke lavere totaloverlevelse enn ved behandling med sorafenib (HR=0,92 [95 % KI 0,79-1,06]).

Median totaloverlevelse er 13,6 måneder (95 % KI 12,1-14,9) i lenvatinib-armen mot 12,3 måneder (95 % KI 10,4-13,9) i sorafenib-armen. Studien viser non-inferioritet for lenvatinib sammenliknet med sorafenib.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert i en pasientgruppe med framskredet/ikke-operabelt HCC. Effekt og sikkerhet er ikke eller i liten grad undersøkt hos pasienter med (svært) svekket leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C) og dårlig helsetilstand (ECOG funksjonsstatus lik eller høyere enn 2). Effekt og sikkerhet av lenvatinib i disse gruppene er derfor ikke etablert.

Sekundære kliniske endepunkter er progresjonsfri overlevelse (PFS), tid til progresjon (TTP) og objektiv responsrate (ORR), samt diverse livskvalitetsmålinger. I tillegg ble det gjort farmakokinetiske analyser. Lenvatinib var statistisk signifikant bedre sammenliknet med sorafenib i alle de sekundære effektendepunktene (PFS, TTP og ORR). Median PFS var 3,7 måneder lengre og median tid til progresjon var 5,2 måneder lengre for lenvatinib sammenliknet med sorafenib. Gjennomsnittlig PFS for pasienter i

lenvatinib-armen var 10,2 måneder sammenlignet med 7,4 måneder for pasienter behandlet med sorafenib, som tilsvarer 2,8 måneder lengre tid i progresjonsfri fase.

SLVs vurdering av klinisk dokumentasjon

SLV mener at OS som primært utfallsmål, og sekundære utfallsmål som PFS, TTP og ORR, samt livskvalitet er høyst relevante og av direkte betydning for HCC-pasientene. Både OS og PFS dataene i REFLECT-studien er modne, noe som er en styrke og gir sikrere effektresultater.

Non-inferioritet for OS er overbevisende demonstrert på tvers av subgrupper. For PFS er det vist en klinisk relevant forbedring. Åpent studiedesign kan imidlertid gi bias i utprøvervurdert PFS, men en uavhengig komitévurdering støtter resultatene. De sekundære endepunktene støtter den primære analysen av OS.

Helseøkonomi

Data fra REFLECT-studien inngår i den helseøkonomiske analysen, med antakelsen om at studie-populasjonen og doseringsregimet i studien er representativ for norsk klinisk praksis.

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene SLV har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen fra produsenten, men med noen endringer. *For nærmere detaljer, se metodevurderingen side 6-7.*

I analysen SLV mener er mest sannsynlig, med dagens rabatterte legemiddelpriser, er merkostnad for Lenvima sammenlignet med Nexavar:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.
■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

Budsjettkonsekvenser

SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk lenvatinib ved behandling av HCC, basert på henholdsvis maks AUP og rabattert pris, vil være om lag 8,6 millioner NOK og ■ millioner NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnad per kvalitetsjusterte leveår i SLVs hovedanalyse er ■ NOK med dagens LIS-priser. Analysen er svært følsom for endringer fra Eisas hovedmodell, som selv modellerte ca. 2 måneder kvalitetsjustert meroverlevelse. Det er flere usikre parametere i modellen, bl.a. livskvalitet ved de ulike behandlingsalternativene. Ettersom sorafenib er etablert i klinisk praksis, men det er usikkerhet knyttet til kostnadseffektiviteten, må dette tas i betraktning ved vurderingen av IKER som framkommer i denne metodevurderingen av lenvatinib.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. HCC er en alvorlig sykdom og har høy dødelighet. Absolutt prognosetap er beregnet til ca 15 QALY. Det er usikkerhet knyttet til dette estimatet. Resultatene viser at ved behandling med lenvatinib er det ikke lavere totaloverlevelse enn ved behandling med sorafenib, som er etablert behandling for

denne pasientgruppen. Fagdirektørene anbefaler at lenvatinib kan innføres til behandling av levercellekarsinom.

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

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Nasjonale anbefalinger må oppdateres
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til Hurtig metodevurdering ID2017_098: [Lenvatinib \(Lenvima til behandling av levercellekarsinom\)](#)
4. Kommentar fra firma - [Link](#)

NYE METODER

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

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

Oslo 11. juni 2019

Sak til beslutning: : Lenvatinib (Lenvima) til behandling av levercellekarsinom

Herved oversendes en sak til beslutning: «Lenvatinib (Lenvima) til behandling av levercellekarsinom (ID2017_098)».

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har 11.06.2019 klarert at rapporten 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

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

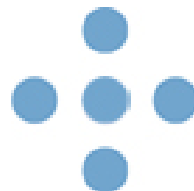
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.10.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	20.11.2017
Kontakt med produsent opprettet	24.10.2017
Dokumentasjon mottatt	17.09.2018
Start metodevurdering	17.09.2018
Fageksperter kontaktet første gang	25.01.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	10.12.2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport ferdigstilt	23.05.2019
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	11.06.2019
Dato mottatt i RHF-ene	11.06.2019
Dato bedt om supplerende opplysninger	25.01.2019, 04.03.2019, 20.03.2019, 04.04.2019
Dato for supplerende opplysninger	22.02.2019, 07.03.2019, 29.03.2019, 04.04.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	40 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	248 dager, hvorav 40 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket er 208 dager.
---	---

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



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 81– 2019 ID2016_009 Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader

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 ad. *Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Prehospital CT («slagambulanse») for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag kan benyttes innenfor rammen av kontrollerte studier i områder med et tilstrekkelig pasientgrunnlag.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2016_ 009 *Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 15. august 2019

Unntatt offentlighet:

ID2016_009 Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at prehospital CT («slagambulanse») for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag kan benyttes innenfor rammen av kontrollerte studier i områder med et tilstrekkelig pasientgrunnlag.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har gjennomført metodevurderingen *ID2016_009 Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader*. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Bestillerforum RHF bestilte i møte 14. mars 2016:

Fullstendig metodevurdering gjennomføres for slagambulanse – mobile enheter med CT for tidlig diagnostikk og behandling ved hjerneslag ved Kunnskapscenteret.

Metodevurderingen skal omfatte evt. bruk både i bil og helikopter.

Formålet med denne metodevurderingen er å oppsummere og vurdere dokumentasjonen for klinisk effekt og sikkerhet av prehospital CT ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader, og eventuell igangsetting av behandling før ankomst i sykehus, sammenliknet med dagens praksis der både billediagnostikk og behandling gjøres i sykehus. I tillegg belyser metodevurderingen organisatoriske og helseøkonomiske konsekvenser knyttet til en eventuell innføring av prehospital CT i Norge. Prehospital CT, utført enten i en slagambulanse (ambulanse utstyrt med en CT-skanner) eller en «CT-stasjon» utenfor sykehus, er en ny tilnærming som «bringer sykehuset nærmere pasienten». Prehospital CT har som mål å korte ned tid til diagnose og behandling, samt å bidra til å bestemme riktig behandlingssted.

Gjeldende bestilling omfatter prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader. Det ble ikke funnet noen studier som undersøkte effekt av CT-stasjoner utenfor sykehus eller av prehospital CT ved mistanke om alvorlige hodeskader. Denne del av bestillingen omtales derfor ikke videre i dette notatet.

Hjerneslag

Hjerneslag er den nest hyppigste dødsårsaken i de fleste vestlige land, og en viktig årsak til funksjonshemming hos voksne. I Norge rammes rundt 12 000 personer hvert år av akutt hjerneslag. I 2017 ble det registrert 8 789 tilfeller av akutt hjerneslag i Norsk hjerneslagregister (dekningsgrad på 86 %).

Metode

Klinisk effekt og sikkerhet

I fravær av relevante systematiske oversikter og metodevurderinger ble det utført systematiske søk etter primærstudier i et utvalg av relevante databaser og studieregistre, med tidsavgrensning fra 2010 til 2018. Søkene ble ikke avgrenset til spesifikke typer studiedesign. To medarbeidere vurderte uavhengig av hverandre søkeresultatene opp mot inklusjonskriteriene, samt utførte kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene. Dataekstraksjon ble utført av en medarbeider, og sjekket av en annen. For fire utfall kunne resultatene sammenstilles ved hjelp av metaanalyser. For andre utfall ble resultatene presentert i tabeller og tekst. Tilliten til dokumentasjonen for de viktigste kliniske utfallene ble vurdert med GRADE¹. I GRADE blir tilliten til dokumentasjonen oppgitt som høy, moderat, lav eller svært lav, basert på egen vurdering av i hvilken grad en kan stole på effektestimatene.

Inklusjonskriterier – tabell 1, side 31-32 i metodevurderingen.

Helseøkonomisk evaluering

Det ble utført en kostnads- og terskelanalyse. Analysen hadde som mål å estimere minste andel pasienter som må motta akutt slagbehandling med trombolyse ved hjelp av slagambulanse for at intervensjonen kan oppnå et akseptabelt nivå for kostnadseffektivitet, sammenlignet med dagens praksis (trombolyse mottatt ved hjelp av standard ambulanse). Absolutt prognosetap (APT) ble beregnet for iskemiske slagpasienter som mottar trombolyse ved hjelp av standard ambulanse, for å kvantifisere alvorlighet og akseptabelt kostnadseffektivitetsnivå for den relevante pasientpopulasjonen. En enveis sensitivitetsanalyse ble gjennomført for å undersøke slagambulansekostnadens innvirkning på resultat. En eksisterende probabilistisk Markov beslutningsanalytisk modell for akutt behandling av pasienter med iskemisk slag, (utviklet som en del av en metodevurdering om mekanisk trombektomi utført ved FHI i 2016), ble benyttet etter tilpassing med aktuelle kliniske og økonomiske data. På grunn av manglende kunnskapsgrunnlag vurderer ikke analysene konsekvenser av å introdusere slagambulanse utenfor storbyområder i Norge, og inkluderer ikke pasienter som kan få nytte av slagambulanse ved andre indikasjoner.

Resultater

Klinisk effekt og sikkerhet

Litteratursøkene etter primærstudier resulterte i totalt 2 628 unike referanser. Av disse ble 8 publikasjoner (4 studier) valgt for inklusjon. De fire inkluderte studiene omfattet to randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) og en observasjonell registerstudie fra

¹ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Tyskland, samt en dosimetristudie (måling av strålingseksponering) fra USA. I alle studiene bestod intervensjonen av en slagambulanse.

Slagambulanse førte til en reduksjon av tid fra alarm til CT og fra alarm til trombolyse. Basert på studieresultatene var forskjellen i tid fra alarm til CT mellom slagambulanse og konvensjonell behandling ca. 27 minutter i gjennomsnitt (95 % KI -51 til -3) (lav tillit til dokumentasjonen), og fra alarm til trombolyse ca. 31 minutter i gjennomsnitt (95 % KI -43 til -18) (moderat tillit til dokumentasjonen). Slagambulanse førte også til en reduksjon i tid fra symptomdebut til CT (39 minutter forskjell i median, 95 % KI IQR 26 til 52) (tillit til dokumentasjonen ikke vurdert med GRADE). Dette resultatet var basert på en RCT. Ingen statistisk signifikant forskjell ble funnet i tid fra symptomdebut til trombolyse (50 minutter i gjennomsnitt, 95% KI -117 til 18) (lav tillit til dokumentasjonen). Begge RCT-ene som målte dette utfallet viste imidlertid positiv effekt til fordel for slagambulanse.

Totalt fikk 11% flere pasienter trombolyse ved bruk av slagambulanse sammenlignet med pasienter som mottok konvensjonell behandling. Blant pasienter som fikk trombolyse, var det fem ganger mer sannsynlig (31% vs. 5,5%) at slagambulansepasienter mottok trombolyse innen 60 minutter («golden hour») enn pasienter som fikk konvensjonell behandling (lav tillit til dokumentasjonen). Sammenlignet med konvensjonell behandling førte slagambulanse til bedre triage til riktig behandlingssted for slagpasienter (tillit til dokumentasjonen ikke vurdert med GRADE), og andelen pasienter med modifisert Rankin skala (mRS) skår 0-3 tre måneder etter hjerneslag økte (lav tillit til dokumentasjonen). mRS er en skala fra 0 til 6 som brukes til å måle fysisk funksjon (0 = ingen funksjonshemning, 6 = død). Det ble ikke påvist forskjell i 90-dagers dødelighet (RR 1,35, 95% KI 0,84 til 2,15) (lav tillit til dokumentasjonen) eller blødninger (RR 0,55, 95% KI 0,23 til 1,34) (tillit til dokumentasjonen ikke vurdert med GRADE).

Helseøkonomisk evaluering

Den årlige kostnaden for en slagambulanse er estimert til å være ca. 6,4 millioner norske kroner, og inkluderer både investeringer og daglig drift. Simuleringen av den helseøkonomiske modellen resulterte i en kvalitets-justerte leveår (QALY)- gevinst på 0,3 per pasient som mottar trombolyse ved hjelp av slagambulanse sammenlignet med dagens praksis (trombolyse mottatt på sykehus ved hjelp av standard ambulanse). Absolutt prognosetap for pasienter med iskemisk hjerneslag ble beregnet til 5,5 QALY. Argumentet for å gi ekstra prioritet til implementering av slagambulanse basert på alvorlighet er svak-medium. Forventet kostnad per QALY er cirka 385 000 norske kroner eller lavere hvis en slagambulanse lykkes med å nå ut til minst 145-171 trombolysepasienter per år (35-40% av pasientene som fikk trombolyse). Det antas at effektresultater kan overføres til storbyområder i Norge. Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at nødvendig pasientantall for å oppnå en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER) på 385 000 norske kroner vil reduseres når kostnaden for slagambulanse reduseres og øke når denne kostnaden øker.

Diskusjon

Basert på studieresultatene presentert i denne metodevurderingen, korter slagambulansen trolig ned tid til diagnose og behandling, og fører til økt andel pasienter som mottar trombolyse. De inkluderte studiene fant sted i to større byer i Tyskland. Det antas at resultatene til en viss grad vil være overførbare til storbyområder i Norge. Hvorvidt man oppnår den samme effekten for de ulike utfallene vil være avhengig av flere faktorer. Implementering av slagambulanse vil kreve lokale tilpasninger av prosesser og arbeidsflyt, samt nært samarbeid mellom akuttmedisinsk

kommunikasjonssentral, sykehus, slagambulanser og vanlige ambulanser. Det må i tillegg vurderes hva slags bemanning og kompetanse som trengs i en slagambulanse, og hvorvidt telemedisin bør brukes.

Ulike alternative løsninger må eventuelt vurderes utenfor storbyområder for å sikre likt helsetjenestetilbud for hele befolkningen i Norge. *“En rendezvous-modell”* - møtekjøring der slagambulansen møter en innkommende ambulanse eller et helikopter, eller etablering av CT-stasjoner utenfor sykehus, slik som CT-skanneren som i dag er plassert ved det distriktsmedisinske senteret i Ål, er noen alternativer som kan vurderes.

Robuste studier trengs for å kunne si noe om effekten av slike løsninger.

I denne metodevurderingen ble det identifisert fem pågående studier som forventes ferdigstilt i løpet av noen få år. To av disse pågår i Norge. En av studiene er en prospektiv kontrollert studie om effekt av slagambulanse (i Østfold), med 400 pasienter. Den andre er en observasjonell studie om effekt av CT stasjon utenfor sykehus (CT stasjonen i Ål), med 200 pasienter. Forventet ferdigstilling er henholdsvis mai og april 2021.

Prehospital CT bør betraktes som ett av flere verktøy for å øke effektiviteten av slagbehandlingen, og kan ikke erstatte andre tiltak som sikter på å forbedre slagbehandlingen prehospitalt og i sykehus. Forskning viser at indeksen brukt av operatørene ved akuttmedisinsk kommunikasjonssentral i Norge avdekker mistanke om slag kun hos litt over halvparten av slagpasientene, noe som kan medføre forsinkelser i pasienttransport. Hvor lang tid det går før akuttmedisinsk kommunikasjonssentral kontaktes er også en avgjørende faktor, og vil ikke bli direkte berørt av en eventuell innføring av prehospital CT. Det er viktig å øke bevisstheten om hjerneslagsymptomer hos befolkningen.

Konklusjon

Sammenlignet med konvensjonell behandling av akutt hjerneslag fører slagambulanse trolig til redusert tid fra melding om mistanke om hjerneslag mottas hos akuttmedisinsk kommunikasjonssentral til trombolyse, og at en økt andel pasienter får trombolysebehandling innen rett tid. Slagambulanse kan også føre til redusert tid fra melding om mistanke om hjerneslag mottas hos akuttmedisinsk kommunikasjonssentral til CT, og at pasienten har bedre funksjonalitet tre måneder etter hjerneslag (mRS score 0-3).

Med et absolutt prognosetap på 5,5 QALY for iskemiske slagpasienter, er argumentet for å gi ekstra prioritet til implementering av slagambulanse, basert på alvorlighet, svak-medium. Det ble funnet at forventet kostnad per QALY er cirka 385 000 norske kroner eller lavere hvis en slagambulanse lykkes med å nå ut til minst 145-171 trombolysepasienter per år (35-40% av pasientene som fikk trombolyse).

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av Folkehelseinstituttet, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Det ble ikke funnet noen studier som undersøkte effekt av CT-stasjoner utenfor sykehus eller av prehospital CT ved mistanke om alvorlige hodeskader. Det kan derfor ikke gis noen anbefalinger om bruk av prehospital CT ved mistanke om alvorlige hodeskader. Hjerneslag er den nest hyppigste dødsårsaken i de fleste vestlige land, og en viktig årsak til funksjonshemming hos voksne. I Norge rammes rundt 12 000 personer hvert år av akutt hjerneslag. Hjerneslag er alvorlig, med et beregnet prognosetap på 5,5 QALY. Tidlig diagnostikk og

raskt innsettende behandling er sentralt for å begrense konsekvenser av hjerneslag (bidrar til å redusere dødelighet og til reduksjon av grad av funksjonshemming). En innføring av slagambulanse kan tenkes å være aktuelt i områder med tilstrekkelig pasientgrunnlag. For at en slagambulanse skal være kostnadseffektiv, må minst 35-40% av iskemiske slagpasienter som får trombolyse, få denne behandlingen ved en slagambulanse. Dette svarer til 145 – 171 trombolysepasienter per bil per år i en befolkning på 1,1 millioner. Forutsatt et tilstrekkelig befolkningsgrunnlag og en beregnet gevinst på 0,3 QALY, er slagambulanse vist å være kostnadseffektiv (ICER 385.000 NOK). Innføring av slagambulanse krever anskaffelse av nytt utstyr, kompetanseheving og endret organisering av tjenester. En innføring av slagambulanse bare til områder med tilstrekkelig pasientgrunnlag innebærer at befolkningen i andre områder ikke vil få et likeverdig tilbud.

Fagdirektørene anbefaler at prehospital CT/slagambulanse for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag kan benyttes innenfor rammen av kontrollerte studier i områder med et tilstrekkelig pasientgrunnlag.

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

	Metode	Kommentar
	arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Ja
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Nei. Bil må spesialbygges
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom pasientgrupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Metoden kan benyttes innenfor rammen av kontrollerte studier i områder med et tilstrekkelig pasientgrunnlag.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Må inngå i kontrollerte studier.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til metodevarsel: [link](#), oppdatert versjon 25.01.2016
4. Fullstendig metodevurdering fra Folkehelseinstituttet - ID2016_009 Prehospital CT for early diagnosis and treatment of suspected acute stroke or severe head injury - [Link](#)

NYE METODER

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

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

Oslo 24. juni 2019

Sak til beslutning: Slagambulanse - Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerne slag eller alvorlige hodeskader

Herved oversendes en sak til beslutning: «Slagambulanse - Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerne slag eller alvorlige hodeskader (ID2016_009)»

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har 17.06.2019 klarert at rapporten 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

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

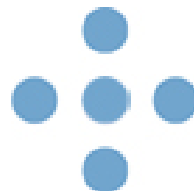
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	04.02.2016
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	14.03.2016
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	
Start metodevurdering	Oktober 2016
Fageksperter kontaktet første gang	Oktober 2016
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	Februar 2019
Dato for rapport ferdigstilt	Mai 2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	24.06.2019
Dato mottatt i RHF-ene	24.06.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	Arbeidet satt på vent i perioden januar 2017-oktober 2017 pga interne prioriteringer.
---	---

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



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

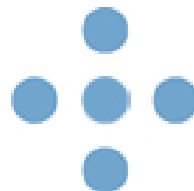
Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

**Sak 82– 2019 ID2016_076 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer
(TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig
aortastenose og intermediaær operativ risiko**

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.

Saken ble utsatt.



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 83-2019 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

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

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

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 11. august 2019. Det er ferdigstilt elleve nye metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med gult). I tillegg er det elleve «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 11. august 2019 tas til orientering.

Stjørdal, 19. august 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 11. august 2019 –
konfidensiell

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

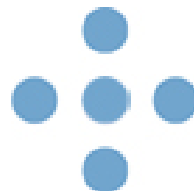
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakreft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme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

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

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

	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovi	HIV	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkasetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000	nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*	ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na	ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000	ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner	nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	nei
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*	nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000	nei
Ferdigstilt 2019						
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner	nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*	ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na	ikke besluttet enda
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*	ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	nei
	ID2018_085	Levopidon	Levommetadon	opioidavh.	na	ikke besluttet enda
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	nei

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



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 84 – 2019 Referatsaker

Vedlagt oversendes kopi av følgende dokumenter:

1. E-post fra Lars Bø, leder for Nasjonal kompetansetjeneste for MS, vedr. inklusjon til RAM-MS-studie.
2. Henvendelse fra Melanomforeningen av 20. august 2019, vedr. adjuvant behandling av malignt melanom - ettersendt.
3. E-poster fra enkeltpersoner knyttet til adjuvant behandling av malignt melanom, - ettersendt - *unntatt offentlighet, jf. off.lova §13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd 1.*

Forslag til beslutning:

Fremlagte saker tas til orientering

Stjørdal, 19. juni 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg

Fra: Bø, Lars[lars.bo@helse-bergen.no]
Sendt: 27.05.2019 11:05:27
Til: Bø, Lars
Tittel: RAM-MS/Nye komparatorer/Inklusjon

Kjære alle,

Rett før påske vedtok EMA en begrensning i bruken av Lemtrada som forebyggende MS-behandling, og vi måtte ta en pause i inklusjonen til RAM-MS studien.

Som følge av vedtaket valgte prosjektkomiteen for RAM-MS å legge til kladribin (Mavenclad®) og okrelizumab (Ocrevus®) som komparatorer i studien. Vi søkte Statens legemiddelverk og REK Vest om godkjenning av disse endringene, og har siste uke fått godkjenning for studie-endringene i Norge. Vi kan dermed fortsette å inkludere norske pasienter til studien.

Det vil ta litt lengre tid før dette er klart også i Sverige og Danmark.

Halvparten av studiepasientene vil fortsatt randomiseres til behandling med stamcelletransplantasjon. For studiepasientene som har blitt randomisert til komparator må behandlende lege velge blant komparatorene, i samråd med pasienten. I Norge vil Mavenclad være eneste behandlingsalternativ for mange av disse studiepasientene, men for andre vil Lemtrada fortsatt kunne velges dersom pasienten fyller vilkårene som EMA har satt. Ocrevus vil kun være aktuelt som studiebehandling i de andre studielandene, inntil Ocrevus eventuelt godkjennes for bruk som MS-behandling også ved norske sykehus.

Vennlig hilsen

Lars

Lars Bø

Overlege/professor
Leder for Nasjonal kompetansetjeneste for MS
Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus/Universitetet i Bergen
55976186 / +4797432421
www.helse-bergen.no



Fra: Bø, Lars
Sendt: mandag 15. april 2019 16:53
Til: Bø, Lars <lars.bo@helse-bergen.no>
Emne: is: Begrensning i bruken av Lemtrada

Kjære alle,

Sikkerhetskomiteen (PRAC) til det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har innledet en granskning av Lemtrada, basert på senere tids rapporter om alvorlige bivirkninger og dødsfall. I mellomtiden har sikkerhetskomiteen utgitt en midlertidig anbefaling om begrenset bruk av Lemtrada.

Slik jeg tolker anbefalingen, som omtales i vedlegget over, begrenses indikasjonen for Lemtrada til:

1. MS-pasienter som har høyaktiv sykdom tross behandling med minst to andre immunmodulerende medikamenter, og hvor pasienten har vært behandlet i tilstrekkelig tid til forventet full effekt, og med tilstrekkelig dose.
2. Pasienter med høyaktiv MS-sykdom hvor alle andre immunmodulerende behandlinger enten er kontraindisert eller ellers er vanskelige å gjennomføre.

I tillegg gis det nye anbefalinger vedrørende oppfølgingen før, under og etter behandling med Lemtrada.

PRAC anbefaler at pasienter som allerede har startet behandling med Lemtrada, og som har hatt god effekt av behandlingen kan fortsette behandlingen i samråd med sin lege.

PRAC anbefaler også en endring i legemiddelinformasjonen for pasienter og helsepersonell, og norske (og andre europeiske) nevrologer vil sannsynlig snart motta ny informasjon fra Genzyme.

Anbefalingen til PRAC går videre til Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), og deretter til Europakommisjonen, hvor det vil fattes et juridisk bindende vedtak, -bindende også for Norge. Jeg har hatt telefonkontakt med Legemiddelverket i dag, og de forventer en avgjørelse i CHMP innen ca. 1 uke. De mener avgjørelsen i CHMP må anses som bindende, og de mener at også anbefalingene til PRAC bør følges umiddelbart.

På grunn av dette venter vi nå med å screene og inkludere flere pasienter til RAM-MS-studien inntil prosjektkomiteen har fått drøftet hvilke endringer som skal gjøres i studieprotokollen. Vi vil også drøfte dette med våre europeiske samarbeidspartnere. Det kan være aktuelt å legge til en komparator, evt. endre komparator i studien. Vi vil komme tilbake med mere informasjon når vi har mere informasjon relevant for denne saken, blant annet informasjon om RAM-MS studien.

Vennlig hilsen

Lars

Lars Bø

Overlege/professor

Leder for Nasjonal kompetansetjeneste for MS

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus/Universitetet i Bergen

55976186 / +4797432421

www.helse-bergen.no





20. august 2019

Til Beslutningsforum for nye metoder

Melanomforeningen er glade for at de tre livsviktige behandlingsmetodene for melanompasienter står på agendaen for det kommende møtet 26. august. Disse adjuvant behandlingene betyr liv eller død for våre pasienter, og er allerede godkjente i våre naboland. Vi er bekymret for det todelte helsevesenet som har fått utvikle seg mens våre pasienter venter på godkjenning. Alle melanompasienter må få tilgang til best og mest effektiv behandling, uavhengig av privatøkonomien.

Vi håper og tror at Beslutningsforum for nye metoder ser det samme som våre naboland, og sier ja til de tre behandlingsmetodene som gjelder malignt melanom!

Med vennlig hilsen

Kari Anne Fevang, styreleder

Melanomforeningen





Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 85 - 2019 Eventuelt