HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 27.09.2021

Kl.: 09.00 – 10.30

Sted: Teams

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

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
Trygve Ottersen, Folkehelseinstituttet

Deres ref.	Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tlf.:	Sted/Dato:
	20/00805	Ellen Nilsen / 997 49 706	Oslo, 21. september 2021

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. september 2021 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 27. september 2021 klokka 09:00 – 10:30
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Møtedato: 27.09.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 111–2021 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 27. september 2021.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 111-2021	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 112-2021	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 30. august 2021
Sak 113-2021	ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor
Sak 114-2021	ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma
Sak 115-2021	ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering
Sak 116-2021	ID2015_059 Okrelizumab (Ocrevus) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering
Sak 117-2021	ID2021_019 Natalizumab sc (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)- Revurdering
Sak 118-2021	ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
Sak 119-2021	ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling
Sak 120-2021	ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft
Sak 121-2021	ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

	pankreas.
Sak 122-2021	ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)
Sak 123-2021	ID2020_073 Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.
Sak 124-2021	ID2020_014 Givosiran (Givlaari) for behandling av akutt hepatisk porfyri hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre
Sak 125-2021	ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse
Sak 126-2021	ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi - Revurdering
Sak 127-2021	ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.
Sak 128-2021	ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre - Status
Sak 129-2021	ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi - Orienteringssak
Sak 130-2021	Innspill til EUs legemiddellovgivning - position paper fra Nordisk samarbeid - Orienteringssak
Sak 131-2021	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder.
Sak 132-2021	Eventuelt

Oslo, 21. september 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 112– 2021 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 30. august 2021

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 30. august 2021 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 30. august 2021 godkjennes.

Oslo, 21. september 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 30. august 2021

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tlf.:	Sted/Dato:
2020/00805	Ellen Nilsen / 997 49 706	Oslo, 27.09.2021

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	30. august 2021 klokka 08:30 – 10:30
Møtested:	Grev Wedels plass 5

Tilstede

Navn:	
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Cecilie Daae	adm. direktør, Helse Nord RHF
Jan Frich	konst. adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Observatører:	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	assisterende helsedirektør
Sekretariatet:	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder
Mari Stephansen	kommunikasjonsrådgiver, Helse Vest RHF
Bisittere:	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Björn Gustafsson	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Lars Eikvar	fungerende fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Trygve Ottersen	områdedirektør, Folkehelseinstituttet (Sak 091-2021, 092-2021, 093-2021 og 094-2021)
Asbjørn Mack	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (sekretariat Bestillerforum)

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Sak 091-2021 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning
Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 092-2021 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 21. juni 2021 og ekstramøte i Beslutningsforum for nye metoder, den 10. august 2021

Beslutning:

A. Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. juni 2021 godkjennes.
B. Protokoll fra ekstramøte i Beslutningsforum for nye metoder 10. august 2021 godkjennes.

Sak 093-2021 ID2017_100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter med alvorlig hjerneskade og som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes, omtalt som «controlled Donation after Circulatory Death (cDCD)»

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

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

1. Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter med alvorlig hjerneskade og som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes, omtalt som «controlled Donation after Circulatory Death (cDCD)» kan tas i bruk som metode som beskrevet i prosedyrer til Oslo Universitetssykehus (jmf. vedlegg i Sak 093-2021 i Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 30.08.2021).

2. Det foreligger prosedyrer som sikrer at helsepersonellet kan anvende metoden etter en standard med bredest mulig faglig forankring, og hvor kriteriene for «Død etter varig hjerte- og åndedrettsstans» er entydige.

3. Nasjonal tjeneste for organdonasjon får ansvar for å koordinere med alle landets donorsykehus for å sikre ens forståelse av prosedyrene.

4. Det skal gjennomføres en evaluering av denne endringen, basert på registerdata og erfaringer med metoden to år etter iverksettelse. Ansvaret for evalueringen har interregionalt fagdirektørmøte og evalueringsrapporten legges frem for Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 094-2021 ID2020_017 Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) til behandling av benign prostatahyperplasi

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

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

Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) kan tilbys som et alternativ ved behandling av benign prostatahyperplasi.

Sak 095-2021 ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi. Status forhandlinger med en resultatbasert avtale på Zolgensma

Beslutning:
Saken tas til orientering og Sykehusinnkjøp fortsetter forhandlingene med Novartis.

Beslutningsforum for nye metoder forventer at firma kommer tilbake med:

- resultatmål som i tilstrekkelig grad ivaretar en rettferdig risikofordeling
- avtale som ikke inneholder uakseptable juridiske vilkår
- et bedre pristilbud

Sak 096-2021 ID2020_006 Atezolizumab (Tecentriq) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % tumorceller (TC) eller i ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutasjons- eller ALK-translokasjonspositiv NSCLC

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

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

1. Atezolizumab (Tecentriq) innføres til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % tumorceller (TC) eller i ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutasjons- eller ALK-translokasjonspositiv NSCLC.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 097-2021 ID2016_003 Eribulin (Halaven) til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom

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

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

1. Eribulin (Halaven) innføres til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 098-2021 ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom som tidligere har fått minst én systemisk behandling

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

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

1. Mogamulizumab (Poteligeo) innføres ikke til behandling av voksne med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom som tidligere har fått minst én systemisk behandling.

2. Dokumentasjonen av effekt er usikker, og prisen er for høy.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Sak 099-2021 ID2019_113 Apalutamid (Erleada) i kombinasjon med androgensuppressiv terapi til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakreft

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

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

1. Apalutamid (Erleada) i kombinasjon med androgensuppressiv terapi innføres til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakreft som ikke er aktuell for kjemoterapi.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 100-2021 ID2021_051 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritonealkreft – Revurdering

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

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

1. Niraparib (Zejula) innføres til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritonealkreft.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 101-2021 ID2020_083 Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinje vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi

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

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

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

1. Avelumab (Bavencio) innføres som monoterapi til førstelinje vedlikeholds-behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.09.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 102-2021 ID2021_035 Sonidegib (Odomzo) til behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling

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

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

1. Sonidegib (Odomzo) innføres til behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling, eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 103-2021 ID2020_088 Belimumab (Benlysta) i kombinasjon med immunsuppressiv behandling for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt

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

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

1. Belimumab (Benlysta) innføres i kombinasjon med immunsuppressiv behandling for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 104-2021 ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling

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

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

1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

2. Det er ikke dokumentert fordeler med Rinvoq som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 105-2021 ID2019_020 Berinert (C1-esterasehemmer) til forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem

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

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

1. C1-esterasehemmeren Berinert til subcutan injeksjon innføres ikke til forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem.

2. Det er ikke dokumentert fordeler med Berinert til subcutan injeksjon, som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 106-2021 ID2020_025 Canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber

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

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

1. Canakinumab (Ilaris) innføres ikke til behandling av familiær middelhavsfeber.

2. Det er ikke dokumentert fordeler ved canacinumab (Ilaris) som tilsier at legemiddelet kan ha høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer.

Sak 107-2021 ID2015_002B Apremilast (Otezla) til behandling av psoriasisartritt - Revurdering

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

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

1. Apremilast (Otezla) innføres ikke til behandling av psoriasisartritt.

2. Prisen på legemidlet er for høy. Det er ikke dokumentert fordeler ved behandling med apremilast som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer ved psoriasisartritt.

Sak 108-2021 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:
Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 20. august 2021 tas til orientering.

Sak 109-2021 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

A. Innspill fra privatperson sendt på e-post til Nye metoder 04.08.2021, vedrørende ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi

Beslutning:
Beslutningsforum for nye metoder ber Sekretariatet for Nye metoder om å svare ut henvendelsen.

B. Innspill fra privatperson sendt på e-post til Nye metoder 09.08.2021, vedrørende ID2020_029 Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose

Beslutning:
Beslutningsforum for nye metoder ber Sekretariatet for Nye metoder om å svare ut henvendelsen.

Sak 110-2021 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Oslo 27. september 2021

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Jan Frich
Helse Sør-Øst RHF

Cecilie Daae
Helse Nord RHF

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 113 – 2021 ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor.*

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Rapporten om tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor tas til orientering.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor.*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at rapporten tas til orientering.

Bakgrunn
Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeide en metodevurdering om testegenskaper til kommersielt tilgjengelige PD-L1 tester. Bestillerforum ga FHI i ID2020_049 oppdrag å gjennomføre en nasjonal metodevurdering av kommersielt tilgjengelige PD-L1-tester til bruk ved urotelialt karsinom. Tittel på oppdraget er senere endret til *ID2020_049 Vurdering av tester for PD-L1-uttrykk i vevsprøver fra tumor.*

I metodevarselet hadde FHI allerede identifisert en systematisk oversikt om samsvar mellom standardiserte, kommersielt tilgjengelige assays og andre immunhistokjemiske PD-L1 tester gjort på vev fra ikke-småcellet lungekreft. Basert på innspill fra fageksperter ble funnene i denne oversikten vurdert som relevant også for testing av urotelialt karsinom. Ettersom det allerede fantes relevante oversikter ble det besluttet at denne forenklede metodevurderingen skulle utarbeides som en oversikt over oversikter. FHI begrenset videre omfanget av metodevurderingen til en vurdering av analytisk validitet av ovennevnte tester. Klinisk validitet og anvendbarhet av slike tester ble vektlagt i mindre grad i oversiktene.

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

Fra metodevurderingen
Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) på tumorceller kan binde til *Programmed cell death protein 1(PD-1)* på immunceller og hindre disse i å bekjempe og nøytralisere kreftsvulster. Det finnes flere

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

legemidler som blokkerer bindingen og er tilgjengelige i behandling av ulike krefttyper. I vurdering av denne formen for immunterapi kan tilstedeværelse av PD-L1 på kreftceller si noe om forventet effekt i forkant av en behandling (prediksjon). Flere tester og testmetoder har blitt utviklet for å måle PD-L1 på vevssnitt fra kreftbiopsier.

Programmed cell death protein-1 (PD-1) og liganden PD-L1 er negative regulatorer av immun-responser og anses som såkalte immunsjekkpunkter. PD-L1-uttrykk i kreftsvulster kan medføre at kreften ikke oppdages av vertens immunforsvar. Binding av liganden PD-L1 til reseptoren PD-1, hemmer immuncellen og dermed vertens immunrespons mot svulsten, noe som kan føre til vekst av svulst og spredning.

En PD-L1 test kan si noe om sannsynligheten for at en pasient responderer på en skreddersydd behandling, og er en prediktiv markør. PD-L1 uttrykkes i varierende grad i ulike typer kreft, og uttrykket kan endres over tid. Derfor kan det være indikasjon for å teste for PD-L1 på nytt, etter en første negativ biopsi.

Prognostiske markører gir informasjon om langsiktige utfall, mens prediktive markører er assosiert med effekten av et bestemt legemiddel. Resultatet av en PD-L1 test kan imidlertid ikke garantere positiv respons. I behandling med sjekkpunkthemmere må virkningsmekanisme, antistoffer, testmetodikk og skåringsalgoritme evalueres sammen. Om ikke det gjøres en helhetlig vurdering før behandling igangsettes er det risiko for både over- og underbehandling hos pasienter

PD-L1 testing er nødvendig før oppstart ved behandling med sjekkpunkthemmere av PD-1 (nivolumab, pembrolizumab og cemiplimab) eller PD-L1 (atezolizumab, avelumab og durvalumab). Hensikten med testen er å vurdere hvilke pasienter med f.eks. urotelialt karsinom eller lungecancer som har størst sannsynlighet for å respondere på en spesifikk behandling med en immunsjekkpunkthemmer.

For hvert legemiddel av typen PD-1- eller PD-L1-hemmer finnes det unike immunhistokjemiske tester – såkalte companion diagnostics.

Companion diagnostic	**monoklonalt antistoff**	**antistoffet hemmer**	**produsent**
22C3	pembrolizumab	PD-1	PharmDx
28-8	nivolumab	PD-1	PharmDx
SP142	atezolizumab	PD-L1	Ventana
SP263	durvalumab	PD-L1	Ventana

PharmDx utviklet et PD-L1 assay (22C3) som har CE-IVD (*compliance with European Directive 98/79/EC for In-Vitro Diagnostic Devices*) merking og er godkjent av FDA som companion diagnostic for pembrolizumab.

En annen PD-L1 test (28-8) fra samme leverandør er companion diagnostic for nivolumab.

En PD-L1 test (SP142) av Ventana har også CE-IVD merking, og er godkjent av FDA som companion diagnostic for atezolizumab for behandling av ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft og urotelialt karsinom.

Ventana har utviklet en PD-L1 test (SP263) for durvalumab. Sistnevnte har også fått CE merking for pasienter som kvalifiserer for behandling med pembrolizumab og med sannsynlig nytte i behandling med nivolumab.

Testene benytter et monoklonalt antistoff rettet mot PD-L1 for å påvise tilstedeværelse av PD-L1 i tumorvev gjennom immunhistokjemisk analyse av vevssnitt fra tumorbiopsier. Fem prosent eller mer (TPS ≥ 5%) av vevssnittet må være farget for PD-L1 hvis det skal gjelde som en positiv prøve. Terskelen

for et positivt testresultat kan variere. Det er usikkert om testene kan benyttes uavhengig av legemiddelet.

Resultater
Omfanget i metodevurderingen er begrenset til en vurdering av analytisk validitet av ovennevnte tester. Klinisk validitet og anvendbarhet av slike tester er ikke vurdert. To oversikt ble benyttet

Analytisk validitet
For å klassifisere en studie som betydningsfull i henhold til analytisk validitet, var det aktuelt å vektlegge følgende spørsmål ved gjennomgang av studien:

- Hvor ofte er testen positiv når en mutasjon er til stede (sensitivitet)?
- Hvor ofte er testen negativ når en mutasjon ikke er til stede (spesifisitet)?
- Er det uført gjentatte målinger på samme prøve (standardisering)?
- Hvordan håndteres falske positive svar og hvor samstemte er resultater fra ulike laboratorier med det samme utstyret (harmonisering)?

To oversikter ble inkludert. Disse hadde ulike problemstillinger, henholdsvis samsvar mellom standardiserte immunhistokjemiske tester og samsvar mellom ulike testmetoder for PD-L1.
Resultatene rapporteres derfor hver for seg fra de to inkluderte oversiktene.

Oversikten av Koomen *et al* - samsvar mellom standardiserte, kommersielt tilgjengelige assays og andre immunhistokjemiske tester
Oversikten av Koomen *et al* kartla samsvar mellom standardiserte, kommersielt tilgjengelige assays og andre immunhistokjemiske tester utviklet av forskergrupper på ulike laboratorier. Oversikten var begrenset til tester gjort på vev fra ikke-småcellet lungekreft. Oversiktsforfatterne inkluderte i alt 27 enkeltstudier, og de vurderte risiko for skjevheter i de inkluderte studiene ved hjelp av en tilpasset versjon av QUADAS-2. Fem av de inkluderte studiene ble vurdert å ha lav risiko for skjevheter, mens 22 studier hadde moderat risiko. Samsvar mellom testresultatene ble vurdert på ulike nivåer.

Samsvar mellom immunohistokjemiske tester
22 av 27 studier oppga informasjon om samsvar mellom testene (*interassay concordance*), hvorav flere sammenliknet 22C3, 28-8, SP263 og SP142 testene.

Forfatterne fant godt samsvar mellom testene 22C3, 28-8 og SP263. Samsvar var høyest mellom SSC3 og 28-8, der noen studier viste vektet κ rundt 0,89.

Samsvaret mellom SP142 og 22C3, 28-8, SP263 testene var noe lavere. Ulike studier fant κ-verdier mellom 0.32 og 0.63 for sammenlikninger mellom SP142 og andre tester. Resultatene kan være påvirket av lav deltagelse i studiene og variasjon mellom patologer som målte utfallet. Bruk av høyere andel tumorceller og antistoffer kan gi færre positive tilfeller i 22C3 analyser.

Samsvar mellom utfallsmålere
Koomen *et alia* identifiserte 16 studier som undersøkte samsvar mellom patologer som bedømte PD-L1 uttrykk (*interobserver concordance*) og fant tilnærmet lik vurdering for samtlige tester. κ-verdier lå stort sett over 0,70, men samsvaret mellom testresultater var dårligere dersom man benyttet TPS ≥ 1 % eller > 80 % sammenlignet med 5, 10, 25 eller 50 % terskler for testpositivitet.

Samsvar mellom laboratorier
Fem studier undersøkte samsvaret mellom testresultatene fra flere laboratorier (*interlaboratory concordance*). Det var generelt høyt samsvar mellom laboratoriene for alle de fire testene.

Lu et alia - Samsvar mellom ulike testmetoder for PD-L1

Lu *et alia* inkluderte 45 enkeltstudier og sammenlignet diagnostisk treffsikkerhet av ulike testregimer for PD-L1 som biomarkør. Et formål med studien var å vurdere hvor godt de ulike testmetodene kunne forutsi sannsynlig behandlingseffekt av påfølgende anti–PD-1 eller anti–PD-L1 immunterapi.

Til tross for at oversiktsforfatterne gjennomførte relativt omfattende søk, har de ikke beskrevet hvordan studier ble valgt ut. Inkluderte studier er heller ikke vurdert med tanke på risiko for skjevheter. FHI vurderer derfor oversikten til å være av lav metodisk kvalitet og råder til forsiktighet med å trekke konklusjoner ut fra denne oversikten.

Totalt ble 8 135 pasienter med 10 forskjellige typer solide tumorer inkludert i en metaanalyse. Av de 56 inkluderte analysene omhandlet 15 biopsier fra pasienter med urotelialt karsinom, 16 omhandlet melanom, 13 omhandlet ikke-småcellet lungekreft mens 11 omhandlet andre kreftformer. Pasientene som inngikk i studiene, fikk ulike typer PD-L1 hemmere. Behandlingsrespons ble målt enten som objektiv responsrate, progresjonsfri overlevelse eller total overlevelse.

De fleste PD-L1 biomarkørtester avstedkom relativt høy *negativ prediktiv verdi* (tabell 2). Oversiktsforfatterne viste også at immunhistokjemiske analyser, GEP og multiple biomarkører hadde lav *positiv prediktiv verdi*, mens multipleks immunhistokjemi/immunfluorescens (mIHC/IF) hadde noe høyere positiv prediktiv verdi. Positiv prediktiv verdi kan fortolkes som sannsynligheten for at en person med utslag på testen vil oppleve god behandlingsrespons.

Tabell 2. Prediktiv verdi for testers evne til å predikere hvilke pasienter som responderer på behandling

Assay	Positiv prediktiv verdi (95 % KI)	Negativ prediktiv verdi (95 % KI)
Immunhistokjemi	**0,34** (0,32 – 0,36)	**0,78** (0,76 – 0,79)
Tumor mutational burden	**0,42** (0,38 – 0,47)	**0,80** (0,77 – 0,83)
Gene expression profiling	**0,42** (0,39 – 0,46)	**0,77** (0,74 – 0,81)
Multipleks immunhistokjemi/ immunfluorescens	**0,63** (0,56 – 0,70)	**0,75** (0,70 – 0,80)
Multimodalt	**0,41** (0,33 – 0,48)	**0,88** (0,85 – 0,91)

KI: konfidensintervall;

En av begrensingene i oversiktsstudien av Lu *et alia* var at det fantes flere forskjellige tester innen èn spesifikk testkategori (ulike antistoffer, terskler og skåringssystemer). Resultatene fra enkeltstudiene er heterogene, og FHI vurderte kvaliteten til oversikten som lav. Utfallsmålet var *objective response rate* (ORR: andelen av pasienter som opplever en definert reduksjon i tumorstørrelse i en gitt tidsperiode). ORR kan ha resultert i en mindre tydelig sammenheng av testresultatet og utfall av behandling med hensyn på overlevelse. ORR anses ikke som et fullverdig mål på legemiddelmetabolisme og har dermed noen begrensinger som utfallsmål.

Oppsummering fra FHI

FHI fant kun to systematiske oversikter som sammenliknet ulike tester for PD-L1, og kun én som omhandlet urotelialt karsinom. Den ene av oversiktsartiklene vurderte ulike immunhistokjemisk-baserte tester for PD-L1 ved ikke-småcellet lungekreft.

Samsvaret mellom standardiserte tester basert på måling av PD-L1 uttrykk på tumorceller ved immunhistokjemi og mellom analyser utviklet av forskjellige utfallsmålere eller på forskjellige laboratorier var høy, ifølge forfatterne. Både kommersielle tester og tester utviklet i et laboratorium har kliniske fordeler. Det er for tidlig å trekke slutninger om disse kan anvendes uavhengig av hverandre for pasienter med ikke-småcellet lungekreft. De ulike testene er ikke nødvendigvis utskiftbar med hverandre.

Et annet interessant funn var at ulike tester samsvarer i større grad når erfarne patologer tolker resultatene. Oversikten har derimot sine svakheter, som forfatterne vedkjenner, nemlig at det finnes betydelig heterogenitet i valg av antistoff brukt i tester for PDL1og valg av statistiske analyser. Dette hindrer en god sammenlikning av inkluderte studier, selv når mange studier brukte lik metode ellers. Kun 5 av 41 studier hadde lav risiko for skjevhet i rapportering av resultatene.

Ifølge norsk dokumentasjon har de fire anti-PD-L1 antistoffkloner 22C3, 28-8, SP142 og SP263 ulik spesifisitet og sensitivitet. I tillegg gjennomføres testingen med ulike PD-L1 antistoffkloner på ulike plattformer (Ventana og Dako), og kan skåres på ulike måter: PD-L1-positive tumor-celler (TPS), en kombinasjon av immunceller og tumorceller (CPS: *combined positive score*) eller ved analyse av positive immunceller i en tumorbiopsi (IC: *immune-cell proportion score*).
PD-L1 testing med antistoffklonen SP142 bør vurderes kun for pasienter som har indikasjon for behandling med atezolizumab. SP142-testen er ikke utformet som en test til å brukes på generelt grunnlag.

I Norge anbefales immunhistokjemisk analyse for PD-L1 som et ledd i primærdiagnostikk av hele pasientpopulasjonen med ikke-småcellet lungekreft. PD-L1 uttrykk bedømmes ved *tumor proportion score* (TPS), som bestemmes av andelen viable tumorceller med partiell eller komplett membran-farging. Prøven besvares positivt om TPS ≥ 1%, dvs. at over 1 % av viable tumorceller viser membran-farging med PD-L1, uavhengig av intensite. Det foreligger ingen slike anbefalinger for andre kreft-former, inkludert urotelialt karsinom.

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

Metodevurderingen oppsummerer grad av samsvar mellom kommersielt tilgjengelig PD-L1 tester.
FHI inkluderte to systematiske oversikter som omfattet til sammen 72 vitenskapelige studier om PD-L1 tester.

Studier gjort på PD-L1 testing av ikke-småcellet lungekreft viser stor grad av samsvar mellom test-resultater fra testene 22C3, 28-8 og SP263. Testen SP142 viste noe lavere samsvar sammenlignet med de andre testene. Det var også stor grad av samsvar mellom hvordan PD-L1 uttrykk ble vurdert av patologer og i ulike laboratorier.

Denne metodevurderingen gir ikke grunnlag for å fremme noen anbefalinger om valg av type tester eller testing for PD-L1 for bruk i klinisk praksis.

Fagdirektørene anbefaler at rapporten tas til orientering.

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_049_PD-L1-tester%20ved%20urotelialt%20karsinom_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 10.08.2021

Sak til beslutning: ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor ved urotelialt karsinom

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor ved urotelialt karsinom*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.08.2021 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger

ID2020_049 Vurdering av tester for PD-L1 uttrykk i vevsprøver fra tumor

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.06.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21.09.2020
Dokumentasjon bestilt av Folkehelseinstituttet	21.09.2020
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	09.07.2021
Metodevurdering mottatt av sekretariatet	20.07.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	03.08.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 114 – 2021 ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Bronkial termoplastikk innføres ikke til rutinemessig behandling av pasienter med alvorlig astma og videre bruk skal kun foregå innenfor kliniske studier.

2. Den gjeldende dokumentasjonen er ikke tilstrekkelig til å støtte bruk av bronkial termoplastikk i rutinemessig klinisk praksis. Det er behov for mer forskning.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at bronkial termoplastikk ikke innføres til rutinemessig behandling av pasienter med alvorlig astma og at videre bruk kun forgår innenfor kliniske studier.

Den gjeldende dokumentasjonen er ikke tilstrekkelig til å støtte bruk av bronkial termoplastikk i rutinemessig klinisk praksis. Det er behov for mer forskning.

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

Bakgrunn
Folkehelseinstituttet (FHI) har gjennomført en hurtig metodevurdering i henhold til bestilling *ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma.* FHI har oppsummert dokumentasjon for effekt og sikkerhet av bronkial termoplast for alvorlig astma.

FHI brukte dokumentasjon som ble levert av produsenten, Boston Scientific, som blant annet inneholdt en NICE-rapport. Den publiserte NICE-rapport inkluderte tre randomiserte kontrollerte studier kalt AIR, AIR 2 og RISA.

FHI gjorde også søk etter andre studier. Søk etter pågående studier i Clinical Trials og WHO ICTRP ledet imidlertid ikke til relevante funn. Heller ikke fagekspertene hadde informasjon om pågående aktuelle studier.

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

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Astma er en kronisk inflammatorisk tilstand i luftveiene, som gjør at bronkiene blir hyperreaktive og gir obstruksjon. Astma deles i ulike alvorlighetsgrader, avhengig av hvor mye behandling tilstanden krever. Behandlingsrefraktær astma er astma som ikke lar seg kontrollere, til tross for optimal medisinsk behandling. Pasienter med behandlingsrefraktær astma har begrensede behandlingsalternativer. For disse pasientene kan bronkial termoplastikk (BT) være et alternativ.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgrad er ikke beregnet i denne vurderingen

Pasientgrunnlag i Norge

Boston Scientific (leverandøren) anslår at 1258 norske pasienter med alvorlig astma kvalifiserer for bronkial termoplastikk hvert år. Kliniske eksperter har anslått antallet til ca 1000 pasienter hvert år. Det er stor usikkerhet i anslaget.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Astmabehandling i Norge følger i hovedsak internasjonale retningslinjer beskrevet av Global Initiative for Asthma (GINA). Behandlingen tar sikte på å redusere pasientens daglige plager, risiko for fremtidig forverrelse av sykdommen, skader i respirasjonssystemet og bivirkninger av legemiddelbruk. Astmalegemidler administreres i fem trinn, hvor trinn 1 tilsvarer behandling mot mild astma og trinn 5 tilsvarer behandling mot vedvarende, alvorlig astma. I alle trinn benyttes inhalasjoner med korttids-virkende beta$_2$-agonist, samt økende dosering av inhalasjons-steroider. Ved økende alvorlighet kan grunnbehandlingen tillegges langtidsvirkende beta$_2$-agonist. Tiotropium kan legges til ved behov fra trinn 4. Pasienter som behandles i trinn 5 vil dessuten kunne få tilleggsbehandling med orale kortikosteroider, og med en anti IL-5 ved eosinofil fenotype astma eller anti-IgE ved IgE-mediert allergisk astma. Pasienter som ikke responderer på disse behandlingene har begrensete behandlings-alternativer og bronkial termoplastikk kan være et alternativ for disse og kommer i tillegg til legemiddelbehandlingen.

Bronkial termoplastikk

Bronkial termoplastikk er en bronkoskopisk behandling med radiofrekvens ablasjon. Målet med behandlingen er å redusere mengden glatt muskulatur i bronkialveggen og å redusere mengden kollagen type 1 under basalmembranen.

Bronkial termoplastikk utføres vanligvis på våkne pasienter og varer i omtrent 45 minutter. Pasientene får høye doser perorale kortikosterioder daglig fra tre dager før behandlingen til to dager etter inngrepet. De får også hostedempende og smertestillende, bronkolytisk, avslappende og lokalbedøvende medikasjon etter behov under prosedyren.

Selve prosedyren gjøres ved hjelp av et fiberoptisk bronkoskop som manøvreres i bronkialtreet til pasienten. Deretter føres et kateter («The Alair system») med fire lukkede elektrodearmer ned, som så åpnes og ved aktivering avgir radiofrekvens energi (65^{o}C). Hver aktivering tar omtrent ti sekunder, og dette gjentas 10-30 ganger i hver lungelapp.

Bronkial termoplastikk skjer ved tre behandlinger, med minst tre uker mellom hver. Først behandles høyre underlapp, andre behandling retter seg mot venstre underlapp og tredje behandling omfatter begge overlappene. Midtlappen (høyre side) unngås på grunn av potensiell fare for obstruksjon og evt. atelektase. Under hver påfølgende behandling blir tidligere behandlet del av lungen, evaluert visuelt ved bronkoskopi for å sikre tilstrekkelig helbredelse av tidligere behandlede segmenter. Hvis tidligere behandlede områder ikke har grodd, bør behandlingen utsettes.

Effektdokumentasjon
Effektdokumentasjonen baserer seg på teknologivurderingen (upublisert) som ble levert av produsenten, Boston Scientific, samt en NICE-rapport som leverandøren refererer til. NICE-rapporten inkluderer tre randomiserte kontrollerte studier kalt AIR, AIR 2 og RISA, med 5-års oppfølging.

De primære utfallsmålene i studiene var livskvalitet, astmaforverring og uønskede hendelser, målt ved spirometriske data, legevaktsbesøk og sykehusinnleggelser forårsaket av astma. AIR og RISA-studiene sammenlignet bronkial plastikk med legemiddelbehandling, mens AIR2-studien sammenlignet med shame-prosedyre.

De kliniske fagekspertene som var involvert i metodevurderingen, anbefalte å skille mellom effekt og sikkerhet i løpet av behandlingsperioden (12 uker) og under oppfølgingen. Innledende dårligere utfall kan bli mer enn kompensert av bedre langsiktige utfall.

For nærmere beskrivelse av resultatene, henvises det til Metodevurderingen side 18.

Overordnet viste resultatene følgende for de mest pasientkritiske utfallsmålene som var dødelighet og sykehusinnleggelser (som et indirekte mål på alvorlige astmaanfall).

Dødelighet
Tilgjengelige data om dødelighet i de inkluderte studiene er usikre. Datamateriale i de tre randomiserte studiene, bestod totalt av bare 429 pasienter, og det var ingen rapporterte dødsfall i tilknytning til behandlingen i studiene. Bronkial termoplastikk er en intervensjon som benyttes i en svært liten pasientgruppe, og det er vanskelig å skaffe pålitelige estimater for dødelighet.

Sykehusinnleggelser
For sykehusinnleggelser, viser resultatene økt risiko i bronkial termoplastikk-gruppen i løpet av behandlingsperioden, det vil si de første 12 ukene. Det var derimot ingen forskjell i løpet av de første 12 månedene. Det var få sykehusinnleggelser totalt bare 18 av 429 pasienter ble innlagt på sykehus i løpet av de første 12 månedene, tallet er derfor beheftet med stor usikkerhet. Sykehusinnleggelser i For de som ble behandlet med bronkial termoplastikk var sykehusinnleggelser marginalt lavere etter 5 år enn etter 1 år. Studiene ekskluderte pasienter med tidligere hyppige eksacerbasjoner.

Bivirkninger
I løpet av behandlingsperioden var det flere respiratoriske bivirkninger i bronkial termoplastikk-gruppen enn i kontrollgruppen i alle de tre studiene. De fleste bivirkningene forekom èn dag etter behandling og ble leget innen 7 dager. I oppfølgingsperioden var frekvensen av bivirkninger i luftveiene signifikant lavere i termoplastikk-gruppen etter 5 år enn etter 1 år.

Helserelatert livskvalitet
Den helserelaterte livskvaliteten var høyere i bronkial termoplastikk-gruppen enn i kontrollgruppen etter 12 måneders oppfølging. Astmakontrollen var ikke forskjellig mellom bronkial termoplastikk-gruppen og kontrollgruppen etter 12 måneder.

Helseøkonomi
De sentrale driverne for den innsendte helseøkonomiske modellen var en forventet reduksjon i bruk av helsetjenester (sykehusinnleggelser og besøk hos fastlege/legevakt) over tid. FHI vurderte at den forutsatte reduksjonen i helsetjenestebruk ikke var tilstrekkelig dokumentert, og FHI besluttet derfor ikke å benytte modellen. Det er derfor ikke utført kost-nyttevurdering.

Kostnader
Behandling av alvorlig astma medfører høye kostnader for samfunnet. En svensk studie estimerte nylig den totale årlige kostnaden per pasient til € 6500 fra et samfunnsmessig perspektiv (dvs. inkluderer både helsehjelpskostnader og arbeidskostnader). Fra et helseperspektiv er sykehusinnleggelser og

legemiddelkostnader de viktigste kostnadsdriverne ved alvorlig astma, ifølge den svenske undersøkelsen utgjorde disse kostnadene i gjennomsnitt henholdsvis € 1000 og € 800 per pasient per år.

Budsjettkonsekvenser

Ifølge Boston Scientific vil budsjettpåvirkningen ved behandling av 1258 pasienter med bronkial termoplastikk være rundt 100 millioner kroner det første året.

Anbefalinger i andre land

Bronkial temoplastikk er anbefalt i retningslinjer i noen land, eks UK og Australia.

Både *«Global Initiative for Asthma (GINA)»* og *«The National Asthma Education and Prevention Program»* anbefaler at bronkial termoplastikk bare bør benyttes til voksne pasienter med alvorlig astma i klinisk forskning med registrering av data eller i kliniske studier slik at ny kunnskap om effekt og sikkerhet kan registreres.

Oppsummering fra FHI

Den gjeldende dokumentasjonen kan ikke anses som tilstrekkelig robust til å støtte bruk av bronkial termoplastikk i rutinemessig klinisk praksis. Imidlertid viser bronkial termoplastikk heller ingen klare negative effekter eller sikkerhetsutfordringer.

Det kan være en mulighet å åpne for bruk av bronkial termoplastikk i forskning/kliniske studier og gjøre en ny vurdering når mer data er blitt tilgjengelig. Ettersom randomiserte studier kan være vanskelig å gjennomføre i den mest relevante pasientpopulasjonen, bør data om behandlingseffekt og sikkerhet registreres i registre.

Annen informasjon

Prosedyren benyttes i dag ved lungeavdelingen ved Haukeland Sykehus, som også er forslagsstiller. I sitt innspill skriver de: *Dette er en dokumentert effektiv metode, som tilbys internasjonalt. Norske pasienter etterlyser dette, og vil ha krav på dekning av reise og behandling i utlandet hvis vi ikke etablerer et dekkende tilbud for hele Norge. En norsk pasient er allerede behandlet i Danmark / Odense.*

Vurdering fra fagdirektørene

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

Den samlede dokumentasjonen for bronkial termoplastikk viser foreløpig ingen klar helsegevinst på de viktigste kliniske utfallene. FHI sin metodevurderingen viser at effekten av bronkial termoplastikk på dødelighet er usikker, det var økt risiko for sykehusinnleggelse i bronkialtermoplastikk-gruppen i behandlingsperioden (første 12 uker), mens det var liten eller ingen forskjell i antall sykehus-innleggelser etter 12 måneder. Imidlertid viser bronkial termoplastikk heller ingen klare negative effekter eller sikkerhetsutfordringer.

Fagdirektørene anbefaler at bronkial termoplastikk ikke innføres til rutinemessig behandling av pasienter med alvorlig astma og at videre bruk kun forgår innenfor kliniske studier.

Den gjeldende dokumentasjonen er ikke tilstrekkelig til å støtte bruk av bronkial termoplastikk i rutinemessig klinisk praksis. Det er behov for mer forskning.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport
   https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_085_Bronkial%20termoplastikk_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 10.08.2021

Sak til beslutning: ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.08.2021 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger

ID2016_085 Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med alvorlig astma

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	04.11.2016
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	12.12.2016 – 29.04.2019- 27.05.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Folkehelseinstituttet	06.11.2020
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	09.07.2021
Metodevurdering mottatt av sekretariatet	20.07.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	03.08.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 115 – 2021 ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Ofatumumab (Kesimpta) innføres ikke til behandlingsnaive- og pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet.

2. Prisen på legemidlet er for høy.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at ofatumumab (Kesimpta) ikke innføres *til behandlingsnaive- og pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet.*

Prisen på legemiddelet er for høy.

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

Bakgrunn
Det vises til beslutning i Beslutningsforum 31.05.2021:

1. *Ofatumumab (Kesimpta) innføres ikke til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).*
2. *Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at ofatumumab (Kesimpta) har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.*
3. *Sykehusinnkjøp bes forhandle videre med leverandøren om pris for hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen.*
4. *Beslutningsforum viser samtidig til ID2021_019 (natalizumab) og ID2015_059 (ocrelizumab) og ber om at Sykehusinnkjøp forhandler tilsvarende med leverandørene av de aktuelle legemidlene. Det bes om at sakene gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig.*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Det vises dessuten til prisnotat datert 12.04.2021 og til forenklet rapport fra Folkehelseinstituttet fra april 2021[1] for ID2020_066, der den fullstendige metodevurderingen (ID2018_004) er benyttet for å beregne kostnadseffektiv pris for ofatumumab ved RRMS.

Sykehusinnkjøp har forhandlet videre med de tre leverandørene, som har blitt invitert til å komme med forbedrede pristilbud for «hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen» innen slutten av august 2021.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene for ofatumumab (Kesimpta).

Fra metodevurderingen og sak 064-21

Om sykdommen

Multippel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk nevrologisk sykdom som angriper nerveceller i ulike deler av sentralnervesystemet. MS har mange ulike nevrologiske symptomer og ulike grader av funksjonssvikt. I Norge er det over 10 000 personer som har MS, og hvert år får omtrent 500 personer diagnosen MS. Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunkt er omkring 30 år, og det er flere kvinner enn menn som får sykdommen.

De fleste med MS (80-90 %) har relapserende-remitterende MS (RRMS), det vil si perioder med relativt akutte forverringsepisoder som går helt eller delvis tilbake. Etter hvert, ofte etter 15-20 år, vil omtrent halvparten få en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte attakker, omtalt som sekundær progressiv MS (SPMS). Om lag 10-20 % av MS-pasientene har primær, kronisk progressiv sykdom (PPMS) hvor symptomene utvikles langsomt med gradvis økende plager, uten å ha symptomfrie perioder.

Alvorlighet og prognosetap

Folkehelseinstituttet henviser til alvorlighetsberegning som ble gjort for 30-åring RRMS-pasient i den fullstendige metodevurderingen hvor absolutt prognosetap (APT) ble beregnet til ca. 32 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er i pr i dag flere hundre pasienter som benytter rituksimab til behandling av MS. De pasientene som benytter rituksimab ved RRMS vil være aktuelle for behandling med ofatumumab.

Behandling med aktuelt legemiddel

Ofatumumab er et fullhumanisert monoklonalt antistoff mot CD-20 reseptoren som sitter på B-celler. Behandlingen er rettet mot CD-20-molekylet som uttrykkes på celler i B-cellelinjen fra pre-B-cellen til det tidlige plasmablaststadiet. Graden og varigheten av påvirkningen på B-celler er avhengig av dose, behandlingsintervall og behandlingsvarighet.

Indikasjon

Kesimpta fikk markedsføringstillatelse for aktuell indikasjon i EU 26.3.2021. Kesimpta er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.

Kesimpta er tilgjengelig som 20 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt penn, og administreres subkutant hver fjerde uke. Den første gangen får pasienten opplæring og veiledning av en lege / sykepleier på sykehus. Deretter kan pasienten selv sette injeksjonen hjemme.

[1] Hamidi V. Ofatumumab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose - forenklet metodevurdering. [Ofatumumab for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis - rapid health technology assessment] Rapport nr. [XX]−2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje med diagnostikk, behandling og oppfølging av MS, oppdatert i 2017. Ifølge retningslinjene bør pasienter med RRMS som nylig har hatt attakk eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse, uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende behandling. Retningslinjene angir at valg av sykdomsmodulerende behandling bør tas i samråd med pasienten, basert på forventet nytte og risiko, administrasjonsmåte, samt forhold som grad av sykdomsaktivitet (aktiv eller høyaktiv sykdom).

MS-spesialistgruppen til Sykehusinnkjøp HF har vurdert at ofatumumab, for hovedparten av pasientene, er «faglig likeverdig» med de øvrige anti-CD20 antistoffene, okrelizumab og rituksimab, når det gjelder effekt og bivirkninger, til behandling av RRMS pasienter.

Det foreligger en anbudsordning for innkjøp av sykdomsmodulerende legemidler til behandling av MS.

Nytt pristilbud av 23.08.21 på deler av den aktuelle pasientpopulasjonen

Novartis har 23.08.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende pris som skal gjelde ved eventuell. godkjenning for bruk for følgende pasientpopulasjon:

Kesimpta kan benyttes til behandlingsnaive- og pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet[2].

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
31172	20 mg inj.v., ferdigfylt penn, 1 stk	22 101,00	[redacted]

Til sammenligning er fullstendig indikasjon for Kesimpta som følger:
Kesimpta er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.

Den tilbudte prisen er [redacted].

Årskostnaden for Kesimpta med tilbudt pris er [redacted] LIS-AUP inkl. mva. første år, og [redacted] LIS-AUP inkl. mva. påfølgende år. Dette tilsvarer en månedskostnad på hhv. [redacted] med tilbudt LIS-AUP.

Legemiddelkostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC som er 20 mg ofatumumab administrert ved subkutan injeksjon med innledende doser ved uke 0, 1 og 2, fulgt av påfølgende månedlige doser, med start ved uke 4.

Kostnadseffektivitet
I den forenklede metodevurderingen fra FHI er effekten av ofatumumab satt lik effekten av okrelizumab. Grunnet forskjellige administrasjonsmåter er infusjonskostnadene til okrelizumab (2 ganger årlig) erstattet med kostnader til subkutan injeksjon for ofatumumab. Ofatumumab antas å kreve veiledning fra helsepersonell ved første administrasjon hvorpå pasientene setter legemidlet selv.

Det er ikke fremlagt egen effektdokumentasjon for «deler av populasjonen» da dette er en forenklet analyse. Det er følgelig ikke tatt hensyn til potensielt ulik effekt i den aktuelle subpopulasjonen i forhold til totalpopulasjonen. IKER for totalpopulasjonen er beregnet for å gi en indikasjon på

[2] Dette er forslaget slik Novartis har skrevet det. Vi har tolket dette som: *behandlingsnaive- og ikke-behandlingsnaive pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet»*

kostnadseffektivitet [redacted]

Med tilbudt pris gir den forenklede analysen til FHI følgende kostnadseffektivitetsratio når ofatumumab sammenlignes med hhv rituksimab og kladribin (gitt at ofatumumab har samme nytte som okrelizumab).:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) vs rituksimab	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) vs kladribin
LIS -AUP inkl mva bekreftet 23.08.2021 uten mva.	[redacted]	[redacted]

Den tilbudte prisen gir en IKER på [redacted] vs. rituksimab. Sammenlignet med kladribin [redacted] i FHI sin analyse. [redacted]

Med den foreslåtte begrensingen «*behandlingsnaive- og pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet*», vil ofatumumab kunne benyttes enten når rituksimab anses uegnet eller når kladribin anses uegnet. Den foreslåtte begrensningen er *vurdering* av, ikke etter faktisk bruk av *ett* (=1) annet legemiddel.

Rituksimab og kladribin er de to mest benyttede høyeffektive behandlingene mot RRMS som er godkjent for bruk i spesialisthelsetjenesten i dag. Dersom ofatumumab blir besluttet tatt i bruk for foreslått del av populasjonen, er følgende situasjoner aktuelle:

1. Rituksimab (et anti-CD20 antistoff til intravenøs infusjon hver 6. mnd) vurderes for en pasient, men anses som uegnet. Dersom pasienten likevel trenger høyeffektiv behandling, vil tilgjengelige valg være ofatumumab (anti-CD20 antistoff til månedlig s.c. injeksjon) og kladribin (tablettbehandling som gis i en kort periode år 1 og år 2). [redacted]
[redacted]Kladribin vurderes for en pasient, men anses for uegnet. Dersom pasienten likevel trenger høyeffektiv behandling, vil tilgjengelige valg være ofatumumab og rituksimab. [redacted]

Budsjettkonsekvenser (legemiddelkostnader)
Sykehusinnkjøp har beregnet budsjettvirkningen for RHF dersom 100 pasienter bytter behandlingen. Beregningene legger til grunn årskostnader som i prisnotat datert 12.04.2021.

Legemiddel	Budsjettkonsekvenser 100 pasienter
Fra rituksimab til ofatumumab	[redacted]
Fra kladribin til ofatumumab	[redacted]

[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom ofatumumab blir besluttet tatt i bruk for den foreslåtte populasjonen på møte i Beslutningsforum 27. september 2021, kan legemidlet tas i bruk 1. november 2021 da prisen kan gjelde fra dette tidspunktet.

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

Novartis har gitt et pristilbud som forutsetter godkjenning i tråd med foreslått del av populasjonen:
Kesimpta kan benyttes til behandlingsnaive- og pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet.

Det er usikkert hvordan ofatumumab vil bli benyttet i klinisk praksis dersom det åpnes for å gi ofatumumab til aktuelle pasientgruppe etter kun en vurdering av at ett annet høyaktivt legemiddel er uegnet. [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at ofatumumab (Kesimpta) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)

Prisen på legemiddelet er for høy.

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

Vedlegg og lenker:
1. Notat av 30.08.21 fra Sykehusinnkjøp HF
2. Prisnotat av 30.08.21 fra Sykehusinnkjøp HF
3. Sak 064-21 Notat ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)
4. Prisnotat av 07.05.21 fra Sykehusinnkjøp HF

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til: Beslutningsforum via fagdirektørssekretariatet v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 30. august 2021
Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

Tilleggsinformasjon til forhandlinger for ofatumumab, okrelizumab og natalizumab, jf. prisnotat for ID2020_066 ofatumumab og ID2021_019 natalizumab s.c.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 31.05.2021, der Sykehusinnkjøp ble bedt om å forhandle videre med leverandørene av ofatumumab, okrelizumab og natalizumab til bruk ved RRMS.
Det ble bedt om at sakene skulle gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig:

Sykehusinnkjøp har forhandlet videre med de tre leverandørene, som har blitt invitert til å komme med forbedrede pristilbud for «hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen» innen slutten av august 2021.

Resultat av forhandlingene:

Roche har informert om at de ikke ved denne anledning gir noe tilbud på okrelizumab (Ocrevus), jf. ID2015_059.

For natalizumab er det ikke grunnlag for å sende inn et nytt prisnotat fordi Biogen [redacted]

Novartis har gitt et tilbud for ofatumumab (Kesimpta) som omfatter en del av den aktuelle pasientpopulasjonen, og vi viser til prisnotat for ID2020_066, datert 30.08.2021.

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 30. august 2021

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

ID2020_066: Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)

Bakgrunn

Det vises til beslutning i Beslutningsforum 31.05.2021:

1. *Ofatumumab (Kesimpta) innføres ikke til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).*
2. *Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at ofatumumab (Kesimpta) har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.*
3. *Sykehusinnkjøp bes forhandle videre med leverandøren om pris for **hele** eller **deler av den aktuelle pasientpopulasjonen**.*
4. *Beslutningsforum viser samtidig til ID2021_019 (natalizumab) og ID2015_059 (ocrelizumab) og ber om at Sykehusinnkjøp forhandler tilsvarende med leverandørene av de aktuelle legemidlene. Det bes om at sakene gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig.*

Det vises dessuten til prisnotat datert 12.04.2021 og til forenklet rapport fra Folkehelseinstituttet fra april 2021[1] for ID2020_066, der den fullstendige metodevurderingen (ID2018_004) er benyttet for å beregne kostnadseffektiv pris for ofatumumab ved RRMS.

Deler av den aktuelle pasientpopulasjonen

Novartis har 23.08.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende pris som skal gjelde ved ev. godkjenning for bruk for følgende pasientpopulasjon:

Kesimpta kan benyttes til behandlingsnaive- og pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet.

[1] Hamidi V. Ofatumumab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose - forenklet metodevurdering. [Ofatumumab for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis - rapid health technology assessment] Rapport nr. [XX]−2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
31172	20 mg inj.v., ferdigfylt penn, 1 stk	22 101,00	[redacted]

Til sammenligning er fullstendig indikasjon for Kesimpta som følger:
Kesimpta er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn (se pkt. 5.1).

Den tilbudte prisen er [redacted].

Årskostnaden for Kesimpta med tilbudt pris er [redacted] LIS-AUP inkl. mva. første år, og [redacted] LIS-AUP inkl. mva. påfølgende år. Dette tilsvarer en månedskostnad på hhv. [redacted] med tilbudt LIS-AUP.
Legemiddelkostnaden er beregnet med dosering i hht. SPC:
20 mg ofatumumab administrert ved subkutan injeksjon med innledende doser ved uke 0, 1 og 2, fulgt av påfølgende månedlige doser, med start ved uke 4.

Kostnadseffektivitet
I den forenklede metodevurderingen fra FHI er effekten av ofatumumab satt lik effekten av okrelizumab. Grunnet forskjellige administrasjonsmåter er infusjonskostnadene til okrelizumab (2 ganger årlig) erstattet med kostnader til subkutan injeksjon for ofatumumab. Ofatumumab antas å kreve veiledning fra helsepersonell ved første administrasjon hvorpå pasientene setter legemidlet selv.

Det er ikke fremlagt egen effektdokumentasjon for «deler av populasjonen» da dette er en forenklet analyse. Det er følgelig ikke tatt hensyn til potensielt ulik effekt i den aktuelle subpopulasjonen i forhold til totalpopulasjonen. IKER for den foreslåtte populasjonen er beregnet for å gi en indikasjon på kostnadseffektivitet [redacted].

Med tilbudt pris gir den forenklede analysen til FHI følgende kostnadseffektivitetsratio når ofatumumab sammenlignes med hhv rituksimab og kladribin (gitt at ofatumumab har samme nytte som okrelizumab).:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) vs rituksimab	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) vs kladribin
LIS -AUP inkl mva bekreftet 23.08.2021 uten mva.	[redacted]	

Den tilbudte prisen gir en IKER på [redacted] vs. rituksimab. Sammenlignet med kladribin [redacted] i FHI sin analyse. [redacted]

[redacted]

Med den foreslåtte begrensingen «*behandlingsnaive- og pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet*», vil ofatumumab p.t. kunne benyttes enten når rituksimab anses uegnet eller når kladribin anses uegnet.

Det er vanskelig å fastslå hvordan ofatumumab vil bli benyttet i praksis dersom det åpnes for å gi ofatumumab til behandlingsnaive pasienter (eller pasienter som allerede står på behandling, men med fortsatt sykdomsaktivitet) etter *vurdering* av at *ett* annet høyaktivt legemiddel er uegnet.

Rituksimab og kladribin er de to mest benyttede høyeffektive behandlingene mot RRMS som er godkjent for bruk i spesialisthelsetjenesten i dag. Dersom ofatumumab bli besluttet tatt i bruk for foreslått del av populasjonen, er følgende situasjoner aktuelle:

1. Rituksimab (et anti-CD20 antistoff til intravenøs infusjon hver 6. mnd) vurderes for en pasient, men anses som uegnet. Dersom pasienten likevel trenger høyeffektiv behandling, vil tilgjengelige valg være ofatumumab (anti-CD20 antistoff til månedlig s.c. injeksjon) og kladribin (tablettbehandling som gis i en kort periode år 1 og år 2). [redacted]
2. Kladribin vurderes for en pasient, men anses for uegnet. Dersom pasienten likevel trenger høyeffektiv behandling, vil tilgjengelige valg være ofatumumab og rituksimab. [redacted]

Budsjettkonsekvenser (legemiddelkostnader)

Sykehusinnkjøp har beregnet budsjettvirkningen for RHF dersom 100 pasienter bytter behandling. Beregningene legger til grunn årskostnader som i prisnotat datert 12.04.2021.

Legemiddel	Budsjettkonsekvenser 100 pasienter
Fra rituksimab til ofatumumab	[redacted]
Fra kladribin til ofatumumab	

[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ofatumumab blir besluttet tatt i bruk for den foreslåtte populasjonen på møte i Beslutningsforum 27. september 2021, kan legemidlet tas i bruk 1. november 2021 da prisen kan gjelde fra dette tidspunkt.

Oppsummering

Det foreligger en forenklet metodevurdering fra FHI som tar utgangspunkt i at ofatumumab har tilsvarende effekt som okrelizumab, men lavere administrasjonskostnader. Slik kan kostnadseffektiviteten til ofatumumab vurderes med samme modell som ble benyttet i den fullstendige metodevurderingen fra FHI (ID2018_004). Novartis har gitt et pristilbud som forutsetter godkjenning i tråd med foreslått del av populasjonen:

Kesimpta kan benyttes til behandlingsnaive- og pasienter med relapserende former for MS med aktivitet når ett annet høyeffektivt legemiddel har blitt vurdert, men ansees som uegnet.

Det er vanskelig å fastslå hvordan ofatumumab vil bli benyttet i praksis dersom det åpnes for å gi ofatumumab til behandlingsnaive pasienter (eller pasienter som allerede står på behandling, men med fortsatt sykdomsaktivitet) etter vurdering av at ett annet høyaktivt legemiddel er uegnet. [redacted]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra FHI	n.a.	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	14.06.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	23.08.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.08.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	78 dager hvorav 71 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 24.05.2021

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

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

ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at ofatumumab (Kesimpta) ikke innføres til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).

Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at ofatumumab (Kesimpta) har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.

Sykehusinnkjøp bes forhandle videre med leverandøren om følgende:
a) innføring for hele populasjonen og/eller
b) for pasienter der rituksimab ikke kan benyttes

Fagdirektørene viser samtidig til ID2021_019 (natalizumab) og ID2015_059 (ocrelizumab)og ber om at Sykehusinnkjøp forhandler tilsvarende med leverandørene av de aktuelle legemidlene. Det bes om at sakene gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig.

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

Bakgrunn
Det vises til sak 162-20 i Bestillerforum - *ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RRMS*). Folkehelseinstituttet har i tråd med bestillingen, gjennomført en forenklet vurdering og oppdatert den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet (FHI) *ID2018_004 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av attakkpreget multippel sklerose, inkludert*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

rituksimab (ID2018_004) med data for ofatumumab til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RRMS). Sykehusinnkjøp HF har utarbeidet et prisnotat.

Den fullstendige metodevurdering for behandling av MS (ID2018_004) omfattet vurdering av mange av legemidlene som potensielt kan benyttes ved RRMS; Glatirameracetat, teriflunomid, dimetylfumarat, fingolimod, kladribin, alemtuzumab, natalizumab, rituksimab og okrelizumab.
Resultater fra den fullstendige metodevurdering viste at rituksimab er det klart mest kostnadseffektive behandlingsalternativet blant alle RRMS-preparatene.
Med bakgrunn i den fullstendige metodevurderingen, behandlet Beslutningsforum i sak 118-2019 og 119-2019 innføring av henholdsvis rituximab og okrelizumab. Følgende beslutninger ble fattet:
Sak 118-2019:

1. *Rituksimab* kan brukes til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).
2. Pasientene skal informeres om at behandling med rituksimab ved RRMS gis utenfor godkjent indikasjon, årsaken til dette og hva det innebærer.
3. Behandling med rituksimab skal registreres i Norsk MS-register.

Sak 119-2019:

1. *Ocrelizumab* (Ocrevus®) innføres ikke til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).
2. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men prisen er alt for høy i forhold til dokumentert effekt. Det er ikke dokumentert at Ocrelizumab (Ocrevus®) har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.

LIS sin spesialistgruppe innen MS har vurdert at ofatumumab for de aller fleste pasientene, er faglig likeverdig med de andre anti-CD20 antistoffene okrelizumab og rituksimab når det gjelder effekt og bivirkninger. I Folkehelseinstituttet sin forenklede vurdering er det derfor lagt til grunn at effekt og sikkerhetsprofil for ofatumumab og okrelizumab er tilstrekkelig lik, slik at ofatumumab kan inngå i FHI sin metodevurdering tilsvarende som okrelizumab.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Multippel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk nevrologisk sykdom som angriper nerveceller i ulike deler av sentralnervesystemet. MS har mange ulike nevrologiske symptomer og ulike grader av funksjonssvikt. I Norge er det over 10 000 personer som har MS, og hvert år får omtrent 500 personer diagnosen MS. Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunkt er omkring 30 år, og det er flere kvinner enn menn som får sykdommen.
De fleste med MS (80-90 %) har relapserende-remitterende MS (RRMS), det vil si perioder med relativt akutte forverringsepisoder som går helt eller delvis tilbake. Etter hvert, ofte etter 15-20 år, vil omtrent halvparten få en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte attakker, omtalt som sekundær progressiv MS (SPMS). Om lag 10-20 % av MS-pasientene har primær, kronisk progressiv sykdom (PPMS) hvor symptomene utvikles langsomt med gradvis økende plager, uten å ha symptomfrie perioder.

Alvorlighet og prognosetap

Folkehelseinstituttet henviser til alvorlighetsberegning som ble gjort for 30-åring RRMS-pasient i den fullstendige metodevurderingen hvor absolutt prognosetap (APT) ble beregnet til ca. 32 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge
Det er i pr i dag flere hundre pasienter som benytter rituksimab til behandling av MS. De pasientene som benytter rituksimab ved RRMS vil være aktuelle for behandling med ofatumumab.

Behandling med ofatumumab
Ofatumumab er et fullhumanisert monoklonalt antistoff mot CD-20 reseptoren som sitter på B-celler. Behandlingen er rettet mot CD-20-molekylet som uttrykkes på celler i B-cellelinjen fra pre-B-cellen til det tidlige plasmablaststadiet. Graden og varigheten av påvirkningen på B-celler er avhengig av dose, behandlingsintervall og behandlingsvarighet. Kesimpta er en ny formulering av virkestoffet ofatumumab med ny indikasjon.

Indikasjon
Kesimpta fikk markedsføringstillatelse i EU 26.3.2021. Norsk preparatomtale er ikke publisert p.t., men den engelske indikasjonen som ble anbefalt er:
Kesimpta is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.

Kesimpta er tilgjengelig som 20 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt penn, og administreres subkutant hver fjerde uke. Den første gangen får pasienten opplæring og veiledning av en lege / sykepleier på sykehus. Deretter kan pasienten selv sette injeksjonen hjemme.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje med diagnostikk, behandling og oppfølging av MS, oppdatert i 2017. Ifølge retningslinjene bør pasienter med RRMS som nylig har hatt attakk eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse, uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende behandling. Retningslinjene angir at valg av sykdomsmodulerende behandling bør tas i samråd med pasienten, basert på forventet nytte og risiko, administrasjonsmåte, samt forhold som grad av sykdomsaktivitet (aktiv eller høyaktiv sykdom).

Det foreligger en anbudsordning for innkjøp av sykdomsmodulerende legemidler til behandling av MS.

Helseøkonomi

Pristilbud
Novartis har 09.03.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser for Kesimpta:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
31172	Kesimpta 20 mg inj.v., ferdigfylt penn, 1 stk	Foreligger ikke p.t.	[redacted]

Årskostnaden for Kesimpta med tilbudte priser er [redacted] LIS-AUP inkl. mva første år, og [redacted] LIS-AUP inkl. mva påfølgende år**.**

Dette tilsvarer en månedskostnad på hhv. [redacted] med tilbudt LIS-AUP.
Legemiddelkostnaden er beregnet med dosering som er godkjent av FDA, og som antas å bli gjeldende også for EU.

Kostnadseffektivitet
I den forenklede metodevurderingen fra FHI er effekten av ofatumumab satt lik effekten av okrelizumab. Grunnet forskjellige administrasjonsmåter er infusjonskostnadene til okrelizumab

(2 ganger årlig) erstattet med kostnader til subkutan injeksjon for ofatumumab. Ofatumumab antas å kreve veiledning fra helsepersonell ved første administrasjon hvorpå pasientene setter legemidlet selv.

FHI vurderte nytte og ressursbruk ved behandling med ofatumumab sammenlignet med anti-CD20 medikamentet rituksimab, det mest kostnadseffektive behandlingsalternativet, og kladribin som også brukes for behandling av høyaktiv RRMS. Med tilbudt pris gir den forenklede analysen til FHI følgende IKER når Kesimpta sammenlignes med henholdsvis rituksimab og kladribin:

Pris	**Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) vs rituksimab**	**Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) vs kladribin**
Maks AUP uten mva.	N/A *	N/A *
LIS pris mottatt 09.03.2021 uten mva.	[redacted]	[redacted]

* Maksimalpriser er ikke fastsatt p.t.

Sykehusinnkjøp sin sammenligning av legemiddelkostnader for ett års behandling for èn pasient:

Legemiddelkostnad	**Årskostnad**
Årskostnad* ofatumumab med LIS AUP mottatt 09.03.2021 inkl. mva.	[redacted]
Årskostnad kladribin LIS-AUP inkl. mva som beregnet i anbud MS 2005a	[redacted]
Årskostnad kladribin LIS-AUP inkl. mva som beregnet i FHI modell	[redacted]
Årskostnad rituksimab LIS AUP inkl. mva som beregnet i anbud MS 2005 a	[redacted]

* Gjennomsnitt av de to første år

[redacted]

Den tilbudte prisen på Kesimpta gir en IKER på [redacted] sammenlignet med rituksimab. Sammenlignet med kladribin [redacted] i FHI sin analyse.

Budsjettkonsekvenser (legemiddelkostnader)

Sykehusinnkjøp har beregnet budsjettvirkningen for RHF dersom 100 pasienter bytter behandling med Kesimpta. Beregningene legger til grunn årskostnader i tabellen over.

Legemiddel	**Budsjettkonsekvenser 100 pasienter**
Fra rituksimab til ofatumumab	[redacted]
Fra kladribin til ofatumumab	[redacted]

[redacted]

Informasjon om refusjon av ofatumumab (Kesimpta) i andre land
Sverige: Ingen informasjon tilgjengelig
Danmark: Vurdering ikke påbegynt (per 06.04.2021)
NICE/England: Vurdering er ikke påbegynt (det foreligger «scope» for metodevurdering)
SMC Skottland: Ingen informasjon tilgjengelig

Vurdering fra fagdirektørene
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, og prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, samt en forenklet vurdering og oppdatert helseøkonomisk modell i den fullstendige metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet (FHI) *ID2018_004 Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av attakkpreget multippel sklerose, inkludert rituksimab*

Rituksimab er det klart mest kostnadseffektive behandlingsalternativer blant anti-CD20 medikamenter, basert på gjeldende anbudspriser.

IKER er beregnet til [redacted] når behandling med Kesimpta sammenlignes med rituksimab (LIS-AUP). [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at ofatumumab (Kesimpta) ikke innføres til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).

Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at ofatumumab (Kesimpta) har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.

Sykehusinnkjøp bes forhandle videre med leverandøren om følgende:
a) innføring for hele populasjonen og/eller
b) for pasienter der rituksimab ikke kan benyttes

Fagdirektørene viser samtidig til ID2021_019 (natalizumab) og ID2015_059 (ocrelizumab)og ber om at Sykehusinnkjøp forhandler tilsvarende med leverandørene av de aktuelle legemidlene. Det bes om at sakene gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig.

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

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_066_Ofatumumab%20til%20behandling%20av%20RRMS_metodevurdering_offentlig%20versjon.pdf

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 7. mai 2021

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

ID2020_066: Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (MS)

Bakgrunn

Det foreligger en fullstendig metodevurdering fra FHI (ID2018_004) som omfatter en rekke av legemidlene som potensielt kan benyttes ved RRMS; Glatirameracetat, teriflunomid, dimetylfumarat, fingolimod, kladribin, alemtuzumab, natalizumab, rituksimab og okrelizumab.

Rituksimab, okrelizumab og ofatumumab er alle legemidler innenfor klassen anti-CD20 antistoffer. Rituksimab er innført til behandling av relapserende remitterende MS (RRMS) 18.11.2019 (ID2018_004). Det er biotilsvarende konkurranse for rituksimab, [redacted].

Det ble i møte med LIS MS spesialistgruppe 02.09.2020 gjort følgende vurdering av spesialistene:
For hovedparten av pasientene er ofatumumab faglig likeverdig med øvrige anti-CD20 antistoffene okrelizumab og rituksimab når det gjelder effekt og bivirkninger.

Det vises til forenklet rapport fra Folkehelseinstituttet fra april 2021[1] for ID2020_066, der den fullstendige metodevurderingen (ID2018_004) er benyttet for å beregne kostnadseffektiv pris for ofatumumab ved RRMS. Det er lagt til grunn at effekt og sikkerhetsprofil for ofatumumab og okrelizumab er tilstrekkelig lik slik at ofatumumab kan inngå i FHI sin metodevurdering tilsvarende som okrelizumab.

Ofatumumab fikk MT i EU 26.3.2021. Preparatomtalen er ikke publisert p.t., men den engelske indikasjonen som ble anbefalt av CHMP er:

Kesimpta is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features (see section 5.1).

Pristilbud

[1] Hamidi V. Ofatumumab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose - forenklet metodevurdering. [Ofatumumab for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis - rapid health technology assessment] Rapport nr. [XX]−2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021

Novartis har 09.03.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
31172	20 mg inj.v., ferdigfylt penn, 1 stk	Foreligger ikke p.t.	[redacted]

Årskostnaden for Kesimpta med tilbudte priser er [redacted] LIS-AUP inkl. mva første år, og [redacted] LIS-AUP inkl. mva påfølgende år**.**
Dette tilsvarer en månedskostnad på hhv. [redacted] med tilbudt LIS-AUP.
Legemiddelkostnaden er beregnet med dosering som godkjent av FDA, og som antas å bli gjeldende også for EU:

The recommended dosage of KESIMPTA is:
- *initial dosing of 20 mg by subcutaneous injection at Weeks 0, 1, and 2, followed by*
- *subsequent dosing of 20 mg by subcutaneous injection once monthly starting at Week 4.*

Kostnadseffektivitet
I den forenklede metodevurderingen fra FHI er effekten av ofatumumab satt lik effekten av okrelizumab. Grunnet forskjellige administrasjonsmåter er infusjonskostnadene til okrelizumab (2 ganger årlig) erstattet med kostnader til subkutan injeksjon for ofatumumab. Ofatumumab antas å kreve veiledning fra helsepersonell ved første administrasjon hvorpå pasientene setter legemidlet selv.

Med tilbudt pris gir den forenklede analysen til FHI følgende kostnadseffektivitetsratio når ofatumumab sammenlignes med hhv rituksimab og kladribin (gitt at ofatumumab har samme nytte som okrelizumab):

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) vs rituksimab	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) vs kladribin
Maks AUP uten mva.	N/A ^	N/A ^
LIS pris mottatt 09.03.2021 uten mva.	[redacted]	[redacted]

^ Maksimalpriser er ikke fastsatt p.t.

Med antatt alvorlighetsgrad og betalingsvillighet, har FHI beregnet maksimale årlige legemiddelkostnader som vil gjøre ofatumumab kostnadseffektivt vs rituksimab og vs. kladribin.

Legemiddelkostnad	Anslått kostnadseffektiv årskostnad
Kostnadseffektiv årskostnad vs. rituksimab beregnet av FHI (inkl. mva.)	[redacted]
Kostnadseffektiv årskostnad vs. kladribin beregnet av FHI (inkl. mva.)	

Oversikt over aktuelle årskostnader (rene legemiddelkostnader):

Legemiddelkostnad	Årskostnad
Årskostnad^ ofatumumab med LIS AUP mottatt 09.03.2021 inkl. mva.	[redacted]
Årskostnad kladribin LIS-AUP inkl. mva som beregnet i anbud MS 2005a	
Årskostnad kladribin LIS-AUP inkl. mva som beregnet i FHI modell	
Årskostnad rituksimab LIS AUP inkl. mva. som beregnet i anbud MS 2005 a	

^ Gjennomsnitt av de to første år

[redacted]

Den tilbudte prisen gir en IKER på [redacted] vs rituksimab. Sammenlignet med kladribin [redacted] i FHI sin analyse. [redacted]

Budsjettkonsekvenser (legemiddelkostnader)

Sykehusinnkjøp har beregnet budsjettvirkningen for RHF dersom 100 pasienter bytter behandling. Beregningene legger til grunn årskostnader i tabellen over.

Legemiddel	Budsjettkonsekvenser 100 pasienter
Fra rituksimab til ofatumumab	[redacted]
Fra kladribin til ofatumumab	

[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ofatumumab blir besluttet tatt i bruk på møte i Beslutningsforum 31. mai 2021, kan legemidlet tas i bruk etter at maksimalpriser foreligger, og de tilbudte prisene er oppdatert i apotekenes vare- og prissystem.

Informasjon om refusjon av ofatumumab (Kesimpta) i andre land

Sverige: Ingen informasjon tilgjengelig

Danmark: Vurdering ikke påbegynt (per 06.04.2021)

NICE/England: Vurdering er ikke påbegynt (det foreligger «scope» for metodevurdering)

SMC Skottland: Ingen informasjon tilgjengelig

Oppsummering

Det foreligger en forenklet metodevurdering fra FHI som tar utgangspunkt i at ofatumumab har tilsvarende effekt som okrelizumab, men lavere administrasjonskostnader. Slik kan kostnadseffektiviteten til ofatumumab vurderes med samme modell som ble benyttet i den fullstendige metodevurderingen fra FHI (ID2018_004). Med tilbudt pris [redacted]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Folkehelseinstituttet	03.02.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.02.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	09.03.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	12.04.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	68 dager hvorav 19 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 49 dager.	

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 116 – 2021 ID2015_059 Okrelizumab (Ocrevus) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2015_059 Okrelizumab (Ocrevus) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering.*

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Informasjonen om at leverandør ved denne anledning ikke gir noe tilbud på okrelizumab (Ocrevus), tas til orientering.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2015_059 Okrelizumab (Ocrevus) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering.*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2015_059 Okrelizumab (Ocrevus) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at informasjonen om at leverandør ved denne anledning ikke gir noe tilbud på okrelizumab (Ocrevus), tas til orientering.

Bakgrunn
Det vises til Beslutningsforum 31.05.2021, i sak 064- 21 og sak 065-21 der det ble gjort følgende beslutninger:

Sak 064-21
ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Bslutningsforum 31.05.21

1. Ofatumumab (Kesimpta) innføres ikke til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).
2. Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at ofatumumab (Kesimpta) har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.
3. Sykehusinnkjøp bes forhandle videre med leverandøren om pris for hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen.
4. Beslutningsforum viser samtidig til ID2021_019 (natalizumab) og ID2015_059 (ocrelizumab) og ber om at Sykehusinnkjøp forhandler tilsvarende med leverandørene av de aktuelle legemidlene. Det bes om at sakene gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Sak 065-21

ID2021_019 Natalizumab sc (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)

1. Natalizumab sc (Tysabri) innføres ikke til relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).
2. Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at natalizumab (Tysabri) til subkutan injeksjon har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.
3. Sykehusinnkjøp bes forhandle videre med leverandøren om pris for hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen
4. Beslutningsforum viser samtidig til ID2020_066 (ofatumumab) og ID2015_059 (ocrelizumab) og ber om at Sykehusinnkjøp forhandler tilsvarende med leverandørene av de aktuelle legemidlene. Det bes om at sakene gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig.

Sykehusinnkjøp har forhandlet videre med de tre leverandørene, som har blitt invitert til å komme med forbedrede pristilbud for «hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen» innen slutten av august 2021.

Resultat av forhandlingene

Roche (leverandør) har informert om at de ikke ved denne anledning gir noe tilbud på okrelizumab, jf. ID2015_059.

Vedlegg og lenker:

1. Notat av 30.08.2021 fra Sykehusinnkjøp HF: *Tilleggsinformasjon til forhandlingene for ofatumumab, okrelizumab og natalizumab*

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til: Beslutningsforum via fagdirektørssekretariatet v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 30. august 2021
Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

Tilleggsinformasjon til forhandlinger for ofatumumab, okrelizumab og natalizumab, jf. prisnotat for ID2020_066 ofatumumab og ID2021_019 natalizumab s.c.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 31.05.2021, der Sykehusinnkjøp ble bedt om å forhandle videre med leverandørene av ofatumumab, okrelizumab og natalizumab til bruk ved RRMS.
Det ble bedt om at sakene skulle gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig:

Sykehusinnkjøp har forhandlet videre med de tre leverandørene, som har blitt invitert til å komme med forbedrede pristilbud for «hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen» innen slutten av august 2021.

Resultat av forhandlingene:

Roche har informert om at de ikke ved denne anledning gir noe tilbud på okrelizumab (Ocrevus), jf. ID2015_059.

For natalizumab er det ikke grunnlag for å sende inn et nytt prisnotat fordi Biogen [redacted]

Novartis har gitt et tilbud for ofatumumab (Kesimpta) som omfatter en del av den aktuelle pasientpopulasjonen, og vi viser til prisnotat for ID2020_066, datert 30.08.2021.

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 117 – 2021 ID2021_019 Natalizumab sc (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)- Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2021_019 Natalizumab sc (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)- Revurdering.*

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Informasjonen om at leverandør av natalizumab sc (Tysabri) opprettholder eksisterende pristilbud som lå til grunn for tidligere avslag (Sak 065-21, Beslutningsforum 31.05.2021), tas til etterretning.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_019 Natalizumab sc (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)- Revurdering.*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2021_019 Natalizumab sc (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)- Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at informasjonen om at leverandør av natalizumab sc (Tysabri) opprettholder eksisterende pristilbud som lå til grunn for tidligere avslag (Sak 065-21, Beslutningsforum 31.05.2021), tas til etterretning.

Bakgrunn
Det vises til Beslutningsforum 31.05.2021, i sak 064- 21 og sak 065-21 der det ble gjort følgende beslutninger:

Sak 064-21
ID2020_066 Ofatumumab (Kesimpta) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Bslutningsforum 31.05.21

1. Ofatumumab (Kesimpta) innføres ikke til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).
2. Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at ofatumumab (Kesimpta) har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.
3. Sykehusinnkjøp bes forhandle videre med leverandøren om pris for hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen.
4. Beslutningsforum viser samtidig til ID2021_019 (natalizumab) og ID2015_059 (ocrelizumab) og ber om at Sykehusinnkjøp forhandler tilsvarende med leverandørene av de aktuelle legemidlene. Det bes om at sakene gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Sak 065-21

ID2021_019 Natalizumab sc (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)

1. Natalizumab sc (Tysabri) innføres ikke til relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).
2. Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at natalizumab (Tysabri) til subkutan injeksjon har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS.
3. Sykehusinnkjøp bes forhandle videre med leverandøren om pris for hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen
4. Beslutningsforum viser samtidig til ID2020_066 (ofatumumab) og ID2015_059 (ocrelizumab) og ber om at Sykehusinnkjøp forhandler tilsvarende med leverandørene av de aktuelle legemidlene. Det bes om at sakene gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig.

Sykehusinnkjøp har forhandlet videre med de tre leverandørene, som har blitt invitert til å komme med forbedrede pristilbud for «hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen» innen slutten av august 2021.

Resultat av forhandlingene

Biogen, leverandør at Tysabri, [redacted]

[redacted]

Vedlegg og lenker:

1. Notat av 30.08.2021 fra Sykehusinnkjøp HF: *Tilleggsinformasjon til forhandlingene for ofatumumab, okrelizumab og natalizumab*

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til: Beslutningsforum via fagdirektørssekretariatet v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 30. august 2021
Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

Tilleggsinformasjon til forhandlinger for ofatumumab, okrelizumab og natalizumab, jf. prisnotat for ID2020_066 ofatumumab og ID2021_019 natalizumab s.c.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 31.05.2021, der Sykehusinnkjøp ble bedt om å forhandle videre med leverandørene av ofatumumab, okrelizumab og natalizumab til bruk ved RRMS.
Det ble bedt om at sakene skulle gjøres klar for samtidig beslutning så snart som mulig:

Sykehusinnkjøp har forhandlet videre med de tre leverandørene, som har blitt invitert til å komme med forbedrede pristilbud for «hele eller deler av den aktuelle pasientpopulasjonen» innen slutten av august 2021.

Resultat av forhandlingene:

Roche har informert om at de ikke ved denne anledning gir noe tilbud på okrelizumab (Ocrevus), jf. ID2015_059.

For natalizumab er det ikke grunnlag for å sende inn et nytt prisnotat fordi Biogen [redacted]

Novartis har gitt et tilbud for ofatumumab (Kesimpta) som omfatter en del av den aktuelle pasientpopulasjonen, og vi viser til prisnotat for ID2020_066, datert 30.08.2021.

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 118 – 2021 ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelle-transplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelle-transplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Pembrolizumab (Keytruda) innføres som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelle-transplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelle-transplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) innføres som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet samt beskrevet norsk klinisk praksis ved bruk av pembrolizumab i henhold til *ID2020_082 pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt,* og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD A/S Norge.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Pembrolizumab er tidligere metodevurdert og innført hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Klassisk Hodgkins lymfom er en sjelden type lymfom med rundt 130 nye tilfeller i Norge hvert år. Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunktet for klassisk Hodgkins lymfom er 43 år. Foruten alder som har et bimodalt forhold til forekomst (økt risiko for yngre under 30 og igjen for de over 50) disponerer kjønn (forhold menn: kvinner 1,4:1) og genetiske faktorer for sykdommen. Utviklingen innen behandling har økt overlevelsesraten betydelig, og opp mot 90 % av pasientene med klassisk Hodgkins lymfom kureres nå med kombinasjonskurer av cytostatika og strålebehandling.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har i tidligere metodevurdering for nivolumab gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå for pasienter med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom. Alvorlighetsberegningene antas å være overførbare til denne metodevurderingen. Beregning av alvorlighetsgraden for denne pasientgruppen (basert på alder i intervallet 35-40 år) tilsier et absolutt prognosetap på mellom 32 og 36 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Bruksområdet for pembrolizumab er avgrenset til sent i behandlingslinjene, og det anslås at 8-10 voksne pasienter kan være aktuelle for behandling ved denne indikasjonen per år. I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandlingen.

Behandling med pembolizumab

Indikasjon

Klassisk Hodgkins lymfom er en ny godkjent indikasjon fra 09.03.2021: Keytruda som monoterapi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlings-alternativ.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD- 1 (programmert celledød-1 reseptor). Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

Dosering

Anbefalt dose av Keytruda som monoterapi hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.
Anbefalt dose av Keytruda som monoterapi hos pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med klassisk Hodgkins lymfom er 2 mg/kg kroppsvekt (maksimalt 200 mg) hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.
Pasientene bør behandles med Keytruda inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av pembrolizumab var fatigue (32 %), kvalme (21 %) og diaré (21 %). De fleste bivirkningene for monoterapi var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkningene var immunrelaterte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner.

For mer informasjon vedrørende andre indikasjoner og nærmere beskrivelse av pembrolizumab henvises det til preparatomtalen for Keytruda.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer inkludert klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og barn. Førstelinjebehandling har nesten alltid kurativ intensjon. Standardbehandling er en kombinasjon av cellegift og strålebehandling. Helbredelse er fortsatt mulig etter første residiv, og i noen tilfeller også ved senere residiver. Prognosen er bedre desto lengre tid etter primærbehandlingen residivet oppstår. Ved første residiv er det aktuelt med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Brentuksimab vedotin (BV) (Adcetris), ble innført i 2015 for pasienter med residiv etter ASCT eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT eller kjemoterapi med flere legemidler ikke er et behandlings-alternativ (ID2014_002). Kostnadseffektiviteten til brentuksimab vedotin ble ikke beregnet i ID2014_002. Kombinasjonskjemoterapi er et annet behandlingsalternativ i palliativ setting. For barn, ungdommer og utvalgte yngre voksne pasienter med residiv etter ASCT, vil behandlingsmålet være å oppnå en ny remisjon for mulig å kunne gjennomgå en allogen stamcelle-transplantasjon. Flere konvensjonelle kurer kan velges, i nyere tid også BV.

Pembrolizumab er per i dag innført ved klassisk Hodgkins lymfom for den avgrensede gruppen: voksne pasienter som har residiv eller er refraktære etter ASCT og BV og pasienter som ikke er aktuelle for ASCT og som har sviktet på BV (ID2017_005). En annen PD-1 hemmer, nivolumab, er godkjent for et overlappende bruksområde og ble innført i juni 2017 (ID2016_030). Den nye indikasjonen utgjør et noe utvidet bruksområde i forhold til allerede godkjent indikasjon, da pembrolizumab flyttes fram èn linje i behandlingsforløpet og tillates brukt hos barn fra og med 3 år.

Effektdokumentasjon

Den innsendte dokumentasjonen for pembrolizumab er basert på data fra to kliniske studier. KEYNOTE-204 som var en randomisert, kontrollert fase III studie for voksne pasienter med residiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom og med brentuksimab vedotin som komparator. KEYNOTE-051 som var en enkelarmet fase I/II studie hos barn med ulike tumor typer, hvorav 22 pasienter med residiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom. Begge studiene inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1 uttrykk.

Det primære utfallsmålet i KEYNOTE-204 var progresjonsfri overlevelse (PFS). Respons rater og varighet var inkludert som sekundære endepunkter. Den rapporterte PFS gevinsten på median 5-måneder, tilsvarende ~35 % reduksjon i risiko for progresjon eller død, anses klinisk relevant i denne avanserte sykdomssettingen. En formell OS analyse forventes preliminært først i 2022, og effekt-forskjellen på overlevelse er derfor per i dag ikke dokumentert. Medianalderen i studien var 34 år. Dette er noe lavere enn gjennomsnittlig alder ved diagnose av Hodgkins lymfom (43 år for årene 2011-2015), men forenelig med gjennomsnittsalderen for de aktuelle gruppene av klassisk Hodgkins lymfompasienter i Norge (35-40 år).

Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Det er derfor begrensede data tilgjengelig på responsvarighet utover syklus 35.

Tabell 3: Effektresultater for Keynote-204

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=124	Brentuksimab-vedotin 1,8 mg/kg hver 3. uke n=125
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	68 (55 %)	75 (60 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Median i måneder (95 % KI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiv responsrate		
ORR‡ % (95 % KI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Komplett respons	27 %	22 %
Delvis respons	39 %	33 %
Stabil sykdom	12 %	23 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Antall (%¶) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	53 (80,8)	28 (61,2)
Antall (%¶) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	37 (61,7)	17 (49,0)

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen
‡ Basert på pasienter med best totalrespons som enten komplett eller delvis respons
¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

I KEYNOTE-051 var objektiv responsrate (ORR) det primære effekt utfallsmålet. Responsvarighet, PFS og total overlevelse (OS) var sekundære utfallsmål. Hos de pediatriske pasientene med klassisk Hodgkins lymfom var ORR 54,5 % (en pasient hadde komplett respons), basert på en uavhengig sentral vurdering. Median oppfølgingstid var på om lag 2 år. Median responsvarighet var 17.3 måneder og median PFS var 8.3 måneder. Barnestudien er utført med et svært begrenset antall barn og uten komparator, og indikasjonsutvidelsen i barn baserer seg i stor utstrekning på ekstrapolering av data hos voksne, støttet av farmakokinetisk modellering. Effektforskjellen mot standard behandling hos barn er dermed ikke dokumentert. Hos barn er den anbefalte doseringen basert på data fra Keynote-051, der pembrolizumab ble gitt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, i tillegg til modellbaserte analyser av eksponering i barn og voksne. Her vurderes det at doseringen i klinisk praksis vil være i samsvar med preparatomtalen. I barnestudien ble det inkludert Hodgkins lymfom pasienter mellom 10 og 17 år. Dette er i linje med aldersdistribusjonen i norske pasienter, der man ser en økt forekomst i ungdomsårene, og svært sjeldne tilfeller hos barn under 5 år.

Legemiddelverkets vurdering

Residiverende/refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter gjennomgått ASCT eller etter to tidligere behandlingslinjer er en meget alvorlig sykdom. Det absolutte prognosetapet ligger på omkring 32-36 kvalitetsjusterte leveår for voksne, og vil være enda større for barn. Den pivotale studien hos voksne gir god dokumentasjon på effektforskjellen mellom pembrolizumab og brentuksimab vedotin (BV) i målpopulasjonen. I henhold til dagens retningslinjer brukes BV som standardbehandling til disse pasientene og vurderes dermed å være en relevant komparator.
Legemiddelverket vurderer at pasientene som er inkludert i de kliniske studiene, og som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, vil være i samsvar med de pasientene som vil få behandling med pembrolizumab i klinisk praksis. Data for barn er begrensede.

Helseøkonomi

Pristilbud

MSD Norge AS har 4.8.2021 bekreftet at følgende pris, som lå til grunn for beslutning om Keytruda 26.10.2020 også skal ligge til grunn ved denne indikasjonen:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
585359	Keytruda inf kons 25mg/ml, 4ml hetteglass	38 764,80	[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 200mg hver 3. uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Keytruda er om lag [redacted] NOK LIS-AUP**.** Kostnad pr syklus er beregnet til [redacted]

Kostnader

Det er ikke gjort vurderinger av kostnadseffektivitet i denne saken. Sykehusinnkjøp har beregnet kostnadene for behandling med henholdsvis pembrolizumab (Keytruda) og brentuksimab vedotin (Adcetris), som er en relevant komparator.

Voksne pasienter

Pembrolizumab (Keytruda)

Anbefalt dose som monoterapi hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon. Pasientene bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

Voksne pasienter i den aktuelle studien KEYNOTE-204 ble behandlet med pembrolizumab 200 mg hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Tabell 3 på foregående side viser at median responsvarighet for Keytruda i KEYNOTE-204 var 20,5 måneder.

Brentuksimab vedotin (Adcetris)

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Kostnad pr syklus er beregnet til [redacted]. Pasienter som oppnår stabil sykdom eller forbedring skal gjennomgå minst 8 sykluser og inntil maksimalt 16 sykluser (ca. ett år). I Keynote-204 studien, ble brentuksimab vedotin gitt i inntil 35 sykluser, dvs behandlingsvarigheten var off-label. Legemiddelverket skriver at en slik forlenget behandlingsvarighet antas ikke å bli benyttet i klinisk praksis. Tabell 3 på foregående side viser at median responsvarighet for Adcetris i KEYNOTE-204 var 11,2 måneder.

Dette gir følgende behandlingskostnader for de to legemidlene:

Behandlingskostnad (kun legemiddel)	**Keytruda (LIS-AUP, NOK)**	**Adcetris (LIS-AUP, NOK)***
Pr syklus	[redacted]	[redacted]
pr år	[redacted]	[redacted]
pr KEYNOTE-204 (20,5/11,2 mnd)	[redacted]	[redacted]
pr maksimal dosering SPC (35 /16 sykluser)	[redacted]	[redacted]

*Beregnet pasient 75kg, kostnad inkluderer svinn. Behandlingskostnaden gjelder pasient fra 55,5 – 83,3kg.

Pediatriske pasienter

Anbefalt dose til barn er pembrolizumab 2 mg/kg gitt hver 3. uke og pasientene ble fulgt i to år. 22 av de totalt 161 inkluderte pasientene hadde Hodgkins lymfom, hvorav 7 pasienter med residiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom. Median responsvarighet var 17,3 mnd.

Legemiddelkostnad for behandling med Keytruda for en pasient som veier 50 kg er [redacted] NOK LIS-AUP pr syklus. Behandling i 17,3 mnd tilsvarer legemiddelkostnad på om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke utført beregninger av budsjettkonsekvensene. Dersom 8-10 voksne pasienter mottar behandlingen årlig, vil legemiddelkostnad for Keytruda være om lag [redacted] millioner NOK LIS-AUP. Kostnader for behandling som fortrenges, eksempelvis Adcetris, vil komme i fratrekk. For er del av pasientene er det også sannsynlig at innføring av pembrolizumab vil flytte behandlingen med Adcetris èn linje lenger ut i behandlingsløpet.

I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor den godkjente indikasjonen.

Betydning for fremtidig anskaffelse
En eventuell innføring av Keytruda til utvidet indikasjon vil kunne tre i kraft umiddelbart.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda) i andre land
Danmark og Sverige: ingen informasjon på medicinrådet.dk eller janusinfo.se om denne indikasjonsutvidelsen
NICE: pembrolizumab for behandling av residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon eller etter minst én tidligere behandling er under vurdering[1]

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

Residiverende/refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter gjennomgått ASCT eller etter to tidligere behandlingslinjer er en meget alvorlig sykdom. Det absolutte prognose tapet er beregnet til 32-36 QALY for voksne, og vil være enda større for barn. Den pivotale studien hos voksne gir god dokumentasjon på effektforskjellen mellom pembrolizumab og brentixumab vedotin (komparator) ved en ~35 % reduksjon i risiko for progresjon eller død. Dette anses klinisk relevant i den sene sykdomssettingen.

Det anslås at 8-10 voksne pasienter kan være aktuelle for behandling ved denne indikasjonen per år. I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandlingen. Det er lite dokumentasjon på behandling av barn, men

For voksne viser beregningene at legemiddelkostnaden ved behandling med Keytruda er om lag [redacted] NOK LIS-AUP med responsvarighet sett i klinisk studie og dette er trolig er lavere enn legemiddelkostnad ved behandling med Adcetris. For pediatriske pasienter ligger legemiddel-kostnaden på om lag [redacted] med responsvarighet sett i klinisk studie.

Innføring av pemrolizumb til aktuell indikasjon vil gi en årlig kostnad på [redacted] NOK. Kostnader for behandling som fortrenges, eksempelvis Adcetris, vil komme i fratrekk.

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) innføres som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

[1] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10485

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_082_Pembrolizumab-Keytruda_Tilbakevendende%20eller%20refrakt%C3%A6r%20Hodgkin%20lymfom-%20Hurtig%20metodevurdering-%20kun%20off..pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 10.08.2021

Sak til beslutning: ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.08.2021 klarert at metodevurdering og 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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

LOGG	**Dato/Saksbehandlingstid**
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.09.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26.10.2020 – 15.04.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	09.03.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28.09.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01.03.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	05.07.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	126 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 126 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	08.07.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.08.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	04.08.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	04.08.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	28 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 26 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	04.08.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	10.08.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 4. august 2021

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

ID2020_082: Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Bakgrunn

Vi viser til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket av 5.7.2021. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet samt gjort en beskrivelse av norsk klinisk praksis ved bruk av pembrolizumab til aktuell indikasjon.

Pembrolizumab er tidligere innført til behandling av pasienter med residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom (kHL) etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin (BV) (Adcetris), eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har blitt behandlet med brentuksimab vedotin (ID2017_005). En annen PD-1 hemmer, nivolumab, er godkjent for tilsvarende bruksområde. Pembrolizumab og nivolumab er ansett som faglig likeverdige for behandling av voksne med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimabvedotin i LIS-anbefalinger, frem til 30.9.2022 er det pembrolizumab (Keytruda) som har lavest kostnad og rangert som førstevalg.

Indikasjonsutvidelsen utgjør et noe utvidet bruksområde i forhold til allerede godkjent indikasjon innen Hodgkins lymfon, da pembrolizumab flyttes fram én linje i behandlingsforløpet og man tillater bruk til barn fra og med 3 år.

Legemiddelverket anslår at indikasjonsutvidelsen innebærer om lag 8-10 voksne pasienter per år. I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor den godkjente indikasjonen.

Pristilbud

MSD Norge AS har 4.8.2021 bekreftet at følgende pris, som lå til grunn for beslutning om Keytruda 26.10.2020 også skal ligge til grunn i aktuell sak:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
585359	Keytruda inf kons 25mg/ml, 4ml hetteglass	38 764,80	[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 200mg hver 3. uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Keytruda er om lag [redacted] NOK LIS-AUP**.**

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort vurderinger av kostnadseffektivitet i denne saken.
Legemiddelverket skriver «*i voksne pasienter har pembrolizumab vist en effektgevinst over BV både hos pasienter med tilbakefall etter ASCT og hos pasienter uegnet for ASCT som har sviktet på to tidligere linjer med kjemoterapi (Keynote-204).*»
Sykehusinnkjøp har beregnet kostnader for behandling med hhv pembrolizumab (Keytruda) og brentuksimab vedotin (Adcetris), som ble ansett som relevant komparator i Legemiddelverkets rapport.

Legemiddelverket skriver videre: «*Barnestudien er utført i et svært begrenset antall barn og uten komparator, og indikasjonsutvidelsen i barn baserer seg i stor utstrekning på ekstrapolering av data hos voksne, støttet av PK modellering. Effektforskjellen mot standard behandling i barn er dermed ikke dokumentert.*»

Voksne pasienter

Pembrolizumab (Keytruda)

Anbefalt dose som monoterapi hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon. Pasientene bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

Voksne pasienter i den aktuelle studien KEYNOTE-204 ble behandlet med pembrolizumab 200 mg hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Tabell 3 i Legemiddelverkets rapport) viser at median responsvarighet for Keytruda i KEYNOTE-204 var 20,5 måneder.

Brentuksimab vedotin (Adcetris)

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Pasienter som oppnår stabil sykdom eller forbedring skal gjennomgå minst 8 sykluser og inntil maksimalt 16 sykluser (ca. ett år). I Keynote-204 studien, ble BV gitt i inntil 35 sykluser, dvs behandlingsvarigheten var off-label. Legemiddelverket skriver at en slik forlenget behandlingsvarighet antas ikke å bli benyttet i klinisk praksis. Tabell 3 i Legemiddelverkets rapport viser at median responsvarighet for Adcetris i KEYNOTE-204 var 11,2 måneder.

Behandlingskostnad (kun legemiddel)	**Keytruda (LIS-AUP, NOK)**	**Adcetris (LIS-AUP, NOK)***
Pr syklus	[redacted]	
pr år		
pr KEYNOTE-204		
pr maksimal dosering SPC		

*Beregnet pasient 75kg, kostnad inkluderer svinn. Behandlingskostnaden gjelder pasient fra 55,5 – 83,3kg.

Pediatriske pasienter

Effekt av pembrolizumab hos pediatriske pasienter med Hodgkins lymfom ble studert i enkeltarmet fase I/II-studie KEYNOTE-051. Pembrolizumab 2 mg/kg ble gitt hver 3. uke og pasientene ble fulgt i to år. 22 av de totalt 161 inkluderte pasientene hadde Hodgkins lymfom, hvorav 15 pasienter med

Hodgkins lymfom NOS og 7 pasienter med residiverende eller refraktært kHL. Median responsvarighet var 17,3 mnd.

Legemiddelkostnad for behandling med Keytruda for en pasient som veier 50kg er [redacted] NOK LIS-AUP pr syklus. Behandling i 17,3 mnd tilsvarer legemiddelkostnad på om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Legemiddelverket har ikke utført nye tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket skriver at de «*har i tidligere metodevurdering for nivolumab gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå for pasienter med tilbakevendende eller refraktær Hodgkins lymfom. Beregning av alvorlighetsgraden for denne pasientgruppen (basert på alder i intervallet 35-40 år) tilsier et absolutt prognosetap på mellom 32 og 36 QALYs.*

Den nye indikasjonen flytter pembrolizumab et steg fram i behandlingslinjen. Dette anses ha begrenset betydning for alvorlighetsberegningene, og de tidligere beregningene antas derfor å være overførbare til denne metodevurderingen. For barn vil det absolutte prognosetapet være enda høyere.»

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke utført beregninger av budsjettkonsekvens. Dersom 8-10 voksne pasienter mottar behandlingen årlig, vil legemiddelkostnad for Keytruda være om lag [redacted] millioner NOK LIS-AUP. Kostnader for behandling som fortrenges, eksempelvis Adcetris, vil komme i fratrekk.

I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor den godkjente indikasjonen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

En eventuell innføring av Keytruda til utvidet indikasjon vil kunne tre i kraft umiddelbart. Pembrolizumab (Keytruda) anskaffes gjennom åpen anbudskonkurranse LIS 2131 om legemidler til behandling av PD1/PD-L1-hemmere og legemidler som brukes i kombinasjon med disse. Avtalene er gyldig til 30.9.2022.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda) i andre land

Danmark og Sverige: ingen informasjon på medicinrådet.dk eller janusinfo.se om denne indikasjonsutvidelsen

NICE: pembrolizumab for behandling av residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon eller etter minst én tidligere behandling er under vurdering[1]

[1] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10485

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har utført beregninger av legemiddelkostnad ved behandling med Keytruda til pasienter med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. For voksne pasienter er også kostnad ved behandling av relevant komparator beregnet. For voksne viser beregningene at legemiddelkostnaden ved behandling med Keytruda er om lag [redacted] NOK LIS-AUP med responsvarighet sett i klinisk studie og trolig [redacted] ved behandling med Adcetris. For pediatriske pasienter ligger legemiddelkostnaden på om lag [redacted] NOK LIS-AUP med responsvarighet sett i klinisk studie. En eventuell innføring av Keytruda til utvidet indikasjon vil kunne tre i kraft umiddelbart.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	8.7.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	3.8.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	4.8.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	4.8.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	28 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 26 dager.	

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 119 – 2021 ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab innføres til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

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

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2021, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab innføres til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2021, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført hurtig metodevurdering av Braftovi (enkorafenib) i kombinasjon med Erbitux (cetuksimab). Legemiddelverket har vurdert prioriterings-kriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Braftovi i henhold til bestilling *ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

systemisk behandling, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre Pharma Norden AB (heretter Pierre Fabre).

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Det ble i 2019 diagnostisert 4295 nye tilfeller av kolorektalkreft (tykk- eller endetarmskreft) i Norge, og kreftformen er den hyppigste etter brystkreft hos kvinner og prostatakreft hos menn. Insidensen er økende, og de norske kolorektalkreft tallene er høye både i nordisk og europeisk sammenheng. De fleste tilfeller av kolorektalkreft utvikles via godartede forstadier, såkalte polypper eller adenomer. Screeningprogrammer for å oppdage tidlige stadier er innført i en rekke land, og et nasjonalt tarmscreeningprogram er planlagt innført i Norge i løpet av 2021.

Kolorektalkreft gir ofte ikke symptomer før sent i sykdomsforløpet, og rundt 25 % av pasientene har allerede utviklet fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet. Om lag halvparten utvikler metastatisk sykdom i løpet av sykdomsforløpet. Metastatisk sykdom innebærer en forventet 5-årsoverlevelse på 10-20 %, mens pasienter med lokalisert sykdom på diagnosetidspunktet har en 5-årsoverlevelse på 70 %. BRAF-mutasjon er en ytterligere negativ prognostisk markør. BRAF-mutasjon korrelerer med høy alder, kvinner og høyresidig tumor. BRAF-genet koder for serin/treoninkinasen B-raf. Mutasjonen i BRAF-genet er i 95 % av tilfellene V600E, det vil si at aminosyren valin (V) er byttet ut med glutamat (E) ved kodon 600. Estimater på hvor mange av pasientene med metastatisk kolorektalkreft som har BRAF-mutasjon varierer fra 5 til 21 % i ulike kilder.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600E-mutasjon, behandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 15,6 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 140 pasienter er anslått å være aktuelle for behandling med enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab hvert år i Norge.

Behandling med enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab

Indikasjon

Enkorafenib er indisert i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (CRC) med BRAF V600E-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

Enkorafenib er også indisert og innført av Beslutningsforum fra 23-09-2019 ved inoperabelt eller metastaserende *melanom* med BRAF V600-mutasjon i kombinasjon med binimetinib, som ikke er relevant i denne metodevurderingen. Enkorafenib er i anbud for denne indikasjon fra 01-04-2020

Virkningsmekanisme

I kreftceller med BRAF V600-mutasjon er serin/treonin-kinasen B-raf konstitutivt aktiv. Dette fører til overaktivitet i RAS/RAF/MEK/ERK-signalveien og økt celledeling og -vekst. Enkorafenib hemmer selektivt aktiviteten av B-raf med V600E-mutasjon.

Kombinasjon med cetuksimab: BRAF-inhibitorer alene har vist liten antitumor effekt, trolig grunnet feedback-reaktivering av EGFR signallering utenom B-raf. Cetuksimab er et antistoff mot EGFR som antas å hindre dette.

Dosering

Anbefalt dosering av enkorafenib ved bruk mot kolorektalkreft i kombinasjon med cetuksimab er 300 mg (4 kapsler på 75 mg) én gang daglig. Anbefalt dosering av cetuksimab er 400 mg cetuksimab/m^2 kroppsoverflate som startdose, og deretter 250 mg cetuksimab/m^2 kroppsoverflate ukentlig, evt. 500 mg/m^2 kroppsflate hver 14.dag.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 25 %) i den pivotale studien var fatigue, kvalme, diaré, akneiform dermatitt, magesmerter, muskel-skjelettsmerter, nedsatt appetitt, utslett og oppkast.
1,9 % av pasientene seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Nasjonalt handlingsprogram for kolorektalkreft gir ikke spesifikke anbefalinger for behandling i 2. linje eller senere for pasienter med BRAF-mutasjoner. BRAF-mutasjon indikerer dårligere prognose og klinikere beskriver at pasientene med tilbakefall har liten effekt av tilgjengelig behandling.
Kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab er det som i størst grad brukes hos denne pasient-gruppen i 2. linje i Norge i dag. Kjemoterapi alene brukes også hos noen pasienter. Videre brukes kjemoterapi i kombinasjon med anti-EGFR (cetuksimab eller panitumumab) i mindre grad. Fra 3. linje brukes også trifluridin/tipiracil og regorafenib hos noen.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på studien BEACON, der enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab er sammenlignet med kjemoterapi (FOLFIRI eller irinotekan etter legens valg) i kombinasjon med cetuksimab. Pasienter med metastatisk kolorektalkreft med BRAF-mutasjon som hadde progrediert etter én eller to behandlinger ble inkludert i studien. Studien viser bedring i totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR). Median OS for pasienter som fikk enkorafenib + cetuksimab sammenlignet med kjemoterapi+cetuksimab var henholdsvis 9,3 måneder vs 5,9 måneder (HR = 0,61 (95 % KI 0,48 – 0,77). Median PFS var henholdsvis 4,3 måneder vs 1,5 måneder (HR = 0,44 (95 % KI 0,35 – 0,55). Studien viste også en noe bedre sikkerhetsprofil for pasienter som ble behandlet med kombinasjonen enkorafenib og cetuksimab sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kjemoterapi i kombinasjon med cetuksimab.

Legemiddelverket mener at effekten av enkorafenib + cetuksimab er godt dokumentert i BEACON-studien, men at behandlingen som ble gitt i kontrollarmen i studien (kjemoterapi + cetuksimab) er lite relevant for norsk klinisk praksis. Ifølge klinikere er det kjemoterapi + bevacizumab som brukes mest i dag. Pierre Fabre har sendt inn indirekte sammenligninger for å belyse relativ effekt i forhold til ulike behandlinger som brukes i norsk klinisk praksis. Det finnes imidlertid generelt lite tilgjengelig dokumentasjon hos pasientgruppen og Legemiddelverket mener at det ikke er mulig å etablere troverdige estimater på relativ effekt basert på de innsendte indirekte sammenligningene. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at effekten av regimet i kontrollarmen i BEACON-studien er tilsvarende som kjemoterapi + bevacizumab som brukes mest i norsk klinisk praksis. Basert på dette har Legemiddelverket valgt å bruke relativ effekt fra BEACON-studien som mål på relativ effekt av enkorafenib og cetuksimab i forhold til dagens standardbehandling i Norge (dvs. kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab).

Helseøkonomi

Pristilbud

Pierre Fabre har 16.8.2021 etter prisforhandling bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
408979	Braftovi 50 mg, kapsel, 28 stk	9 078,80	[redacted]
421014	Braftovi 75 mg, kapsel, 42 stk	17 043,30	[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 300 mg (fire 75 mg kapsler) én gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Braftovi er om lag [redacted] NOK LIS-AUP. Enkorafenib (Braftovi) skal benyttes i kombinasjon med cetuksimab (Erbitux) som har en månedskostnad på om lag [redacted] NOK LIS-AUP, årskostnad [redacted] NOK LIS AUP.

Pristilbudet av 16.8.2021 er lavere enn tidligere LIS-pris for Braftovi vurdert i Beslutningsforum, og er samme pristilbudet som Pierre Fabre gav inn i anbudskonkurranse LIS 2107.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest relevant er inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) for enkorafenib og cetuksimab sammenlignet med kjemoterapi og bevacizumab beregnet til:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	748 433 NOK/QALY
LIS pris bekreftet 16.8.2021 uten mva	[redacted]

[redacted]

Legemiddelverket har testet usikkerhet rundt IKER i flere sensitivitets- og scenarioanalyser. De faktorene som påvirker resultatene mest er framskriving av overlevelsesdata og legemiddel-kostnader. Legemiddelverkets hovedanalyse bygger på klinikerens vurdering av at effekten av komparatoramen i studien (kjemoterapi + cetuksimab) er tilsvarende som kjemoterapi + bevacizumab. Dette er en antagelse som også introduserer noe usikkerhet i beregningen av IKER.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og i løpet av behandlingsprosessen bedt Pierre Fabre om å oppdatere kostnader for komparatorarmen fra cetuksimab til bevacizumab (mest brukt i norsk klinisk praksis). Denne analysen anser Legemiddelverket som firmaets base case.
Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse avviker fra firmaets base case på følgende punkter:

- Startalder i modellen er endret til 65 år (norsk klinisk praksis)
- Framskriving for PFS er endret til piecewise loglogistisk i begge armene
- Kostnader for resurssbruk, IV behandling og livets sluttfase er oppdatert
- Indeks for aldersjustering av nyttevekter er oppdatert (iht nyeste retningslinjer fra 2020)
- Behandlingsspesifikke nyttevekter ble erstattet med samlede (pooled) nyttevekter

Resultater fra Pierre Fabres basecaseanalyse gir en IKER på 644 053 NOK/QALY (maks AUP).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Braftovi til behandling av metastatisk kolorektalkreft med BRAF-mutasjon vil være om lag 53,5 millioner NOK i år fem (maksimal AUP inkl. mva). Budsjettvirkning for sykehusene med rabatterte LIS priser er estimert til [redacted]. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er flere andre legemidler som er innført til metastatisk kolorektalkreft. Det er foreløpig ikke vurdert om enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab er å anse som faglig likeverdig med disse. En eventuell beslutning om innføring i Beslutningsforum 27.9.2021 kan tre i kraft fra 1.10.2021, da avtale med tilbudt LIS-pris blir gjeldende.

Informasjon om refusjon av enkorafenib (Braftovi) i andre land
Danmark: Medicinrådet anbefalte metoden 27.1.2021[1]
Sverige: ingen informasjon funnet
England (NICE/NHS): anbefalte metoden 6.1.2021[2]

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

Metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600E-mutasjon, er en alvorlig sykdom med et beregnet absolutt prognosetap (APT) på om lag 15,6 QALY. Pasienter med tilbakefall av sykdom har liten effekt av dagens tilgjengelig behandling. Det antas at om lag 140 pasienter kan være aktuell for behandling hvert år.

Effekten av enkorafenib + cetuksimab er godt dokumentert i BEACON-studien med en bedring i totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR).
IKER er beregnet til [redacted] ved APT 15,6 QALY og beskrevet usikkerhet. Budsjettkonsekvensen for sykehusene er beregnet til [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab innføres til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2021, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_083_Enkorafenib_Braftovi_kombi%20cetuksimab%20metast%20kolorektalkr_%20subgruppe%20-%20metodevurdering%20-%20off%20versjon.pdf

[1] https://medicinraadet.dk/media/oyhb0hsz/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-encorafenib-i-komb-med-cetuximab-til-mkrc-vers-1-0_adlegacy.pdf
[2] https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/chapter/1-Recommendations

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 30.08.2021

Sak til beslutning: ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 27.08.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_083 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.05.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23.05.2019 – 27.01.2020 -01.04.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	02.06.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02.01.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16.09.2020
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	18.12.2020, 10./11.02.2021 - 23.03.2021 - 28.04.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28.01.2021– 16.02.2021 – 06.04.2021- 13.04.2021- 29.04.2021.
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	12.08.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	331 dager hvorav 73 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlings-tid hos legemiddelverket på 258 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	26.05.2021 Endelig rapport 13.8.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.05.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.08.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.08.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	86 dager hvorav 81 dager i påvente av ytterligere pris-opplysninger fra legemiddelfirma, og endelig rapport fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	20.08.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	20.08.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 20 .august 2021
Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

ID2019_083: Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling

Bakgrunn
Vi viser til Legemiddelverkets rapport av 12.8.2021 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

I metodevurderingen er enkorafenib og cetuksimab sammenlignet med kombinasjonen kjemoterapi og bevacizumab i en kost-nytte analyse. Legemiddelverket anslår at om lag 140 voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling er aktuelle for behandling med enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab hvert år i Norge.

Enkorafenib (Braftovi) er fra før innført til behandling av voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutasjon, i kombinasjon med binimetinib (Mektovi). Denne metoden inngår i rangering i LIS onkologianskaffelse.

Pristilbud
Pierre Fabre har 16.8.2021 etter prisforhandling bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
408979	Braftovi 50 mg, kapsel, 28 stk	9 078,80	[redacted]
421014	Braftovi 75 mg, kapsel, 42 stk	17 043,30	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 300 mg (fire 75 mg kapsler) én gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Braftovi er om lag [redacted] NOK LIS-AUP**.** Enkorafenib (Braftovi) skal benyttes i kombinasjon med

cetuksimab (Erbitux) som har en månedskostnad på om lag [redacted] NOK LIS-AUP, årskostnad [redacted] NOK LIS AUP.

Pristilbudet av 16.8.2021 er lavere enn tidligere LIS-pris for Braftovi vurdert i Beslutningsforum, og er samme pristilbudet som Pierre Fabre gav inn i Åpen anbudskonkurranse LIS 2107.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, der pristilbudet er benyttet i beregningene

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	748 433 NOK/QALY
LIS pris bekreftet 16.8.2021 uten mva	[redacted]

Legemiddelverket har beregnet at pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, behandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15,6 QALY. [redacted]

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, der tilbudsprisen er lagt til grunn for totale budsjettkonsekvenser (inkludert andre kostnader som bivirkningshåndtering, legemiddeladministrasjon, livets sluttfase og etterfølgende behandling).

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	53,5 millioner NOK
LIS pris bekreftet 16.8.2021 inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet inngår i rangering innen Føflekkreft med spredning; BRAF-positiv kombinasjonsterapi. Det er flere andre legemidler som er innført til metastatisk kolorektalkreft, det er hittil ikke vurdert om enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab er å anse som faglig likeverdig med disse. En eventuell beslutning om innføring i Beslutningsforum 27.9.2021 kan tre i kraft fra 1.10.2021, da avtale med tilbudt LIS-pris blir gjeldende.

Informasjon om refusjon av enkorafenib (Braftovi) i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefalte metoden 27.1.2021[1]

Sverige: ingen informasjon funnet

England (NICE/NHS): anbefalte metoden 6.1.2021[2]

Oppsummering

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, hvor tilbudte priser er lagt til grunn i beregningene.

[redacted]

[1] https://medicinraadet.dk/media/oyhb0hsz/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-encorafenib-i-komb-med-cetuximab-til-mkrc-vers-1-0_adlegacy.pdf

[2] https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/chapter/1-Recommendations

Pristilbudet av 16.8.2021 er lavere enn tidligere LIS-pris for Braftovi vurdert i Beslutningsforum, og er samme pristilbudet som Pierre Fabre gav inn i Åpen anbudskonkurranse LIS 2107. En eventuell beslutning om innføring i møte i Beslutningsforum 27.9.2021 kan tre i kraft 1.10.2021.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	26.5.2021	Endelig rapport 13.8.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.5.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.8.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.8.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	86 dager hvorav 81 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og endelig rapport fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 120 – 2021 ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Atezolizumab (Tecentriq) innføres til behandling i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

2. Innføringen er knyttet til en pris-volum avtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.11.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq) innføres til behandling i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Innføringen er knyttet til en pris-volum avtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.11.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tecentriq i henhold til bestilling *ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

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

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos menn og tredje nest hyppigste hos kvinner i Norge, og utgjør omtrent 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2019 ble 3320 nye tilfeller registrert (1661 kvinner og 1659 menn). Median alder for lungekreft er 71 år for begge kjønn (2015-2019). Fem års relativ overlevelse var 29 % for kvinner og nær 23 % for menn i 2019.

Lungekreft deles basert på histologi inn i to hovedtyper: småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hvor NSCLC står for om lag 85 % av tilfellene. SCLC anses å være mer aggressiv enn NSCLC basert på en stor tendens til tidlig spredning til andre organer, blant annet til hjernen. SCLC presenterer seg langt oftere med spredning på diagnosetidspunktet enn annen lungekreft, og må derfor oppfattes som systemisk uavhengig av stadium ved diagnose. Ved diagnosetidspunkt for SCLC har cirka 65 % av pasientene utbredt sykdom. Utbredt sykdom omfatter metastaserende sykdom med spredning utenfor den ene siden av brystet (hemitoraks), pleuraeffusjon (ansamling av væske i lungesekken) med maligne celler og/eller fjernmetastaser. Behandlingsmålet ved utbredt sykdom er livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Prognosen for disse pasientene er svært dårlig med 2-års overlevelsesrate på 10 %. Langtidsoverlevelse er sjelden ved SCLC.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) for denne populasjonen behandlet med karboplatin og etoposid har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

I overkant av 300 nye pasienter blir diagnostisert med ES-SCLC årlig. Av disse pasientene vil om lag 250 pasienter kunne være aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab + karboplatin-etoposid.

Behandling med atezolizumab

Indikasjon

Atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid som førstelinjebehandling av voksne pasienter med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Andre godkjente indikasjoner for atezolizumab inkluderer behandling av urotelialt karsinom, ikke-småcellet lungekreft og trippel-negativ brystkreft.

Virkningsmekanisme

Atezolizumab er et monoklonalt antistoff som binder til programmert celledød ligand 1 (PD-L1). PD-L1 er et protein som nedregulerer immunresponsen mot kreftceller. Ved å binde opp og redusere effekten av PD-L1 øker atezolizumab immunforsvaret sin respons mot kreftcellene.

Dosering

På dag 1 i induksjonsfasen gis 1200 mg atezolizumab som intravenøs (i.v.) infusjon, etterfulgt av karboplatin og deretter etoposid som i.v. infusjoner. I tillegg gis etoposid på dag 2 og dag 3. Dette gjentas hver 3. uke i 4 sykluser. Etter induksjonsfasen følger en vedlikeholdsfase uten kjemoterapi der 1200 mg atezolizumab gis som i.v. infusjon hver 3. uke inntil behandlingen ikke lenger har klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet.

Bivirkninger

De vanligste grad 3-4 bivirkningene av kombinasjonsbehandlingen er (>5 %) var nøytropeni, anemi, redusert nøytrofiltall, trombocytopeni, og leukopeni. De vanligste immunrelaterte grad 3-4 bivirkningene (>1 %) er infusjonsrelaterte reaksjoner, utslett, hepatitt og kolitt.

For utfyllende informasjon om atezolizumab henvises det til preparatomtalen til Tecentriq.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Det foreligger et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom» utgitt av Helsedirektoratet (oppdatert april 2020). Ifølge handlingsprogrammet og tilbakemelding fra kliniske eksperter anbefales et kjemoterapiregime bestående av fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmenntilstand som førstelinje-behandling ved ES-SCLC. Det er ikke vist økt effekt av å fortsette behandling med kjemoterapi utover 4-6 kurer. Vedlikehold-behandling har ikke vist noen effekt ved ES-SCLC. Behandlingsmålet ved ES-SCLC er livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Gjennomførbarhet av behandlingen og pasientens livskvalitet og preferanser er dermed viktig.

Effektdokumentasjon
Studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede, fase III-studien IMpower133 som sammenlignet behandling med atezolizumab + karboplatin-etoposid med placebo + karboplatin-etoposid hos pasienter med ES-SCLC. Det er den samme studien som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til atezolizumab for behandling av ES-SCLC. IMpower133 inkluderte 403 pasienter med ES-SCLC som ikke hadde fått tidligere systemisk behandling for ES-SCLC. Etter en median oppfølgingstid på 22,9 måneder var overlevelsen på 12,3 og 10,3 måneder for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Median PFS fra den primære analysen var for atezolizumab+karboplatin-etoposid sammenlignet med placebo+karboplatin-etoposid, henholdsvis 5,2 og 4,3 måneder.

Effektdokumentasjonen for både PFS og OS bygger på modne daa og beheftet med lite usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert. Legemiddelverket vurderer at det til forskjell fra IMpower133-studien vil være flere pasienter med dårligere allmenntilstand, samt en noe eldre pasientpopulasjon som vil være aktuell for behandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis. Siden pasienter med dårligere funksjonsstatus ble ekskludert i IMpower133-studien er det for disse pasientene ikke dokumentert en mereffekt av behandling med atezolizumab. Det antas at atezolizumab vil brukes inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

Legemiddelverket mener at effekt og sikkerhet av Tecentriq er godt dokumentert.

Helseøkonomi
Kostnadseffektivitet
Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på modne studiedata. Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Roche, bortsett fra følgende:

- Legemiddeladministrasjonskostnaden endres fra 700 til 3 039 NOK i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.
- I innsendt analyse kan påfølgende behandling være kjemoterapi eller immunterapi.

  Legemiddelverket endret dette til at alle pasienter som mottar påfølgende behandling etter progresjon får kjemoterapi. Dette basert på at norske pasienter ikke tilbys immunterapi som andrelinjebehandling i det offentlige helsevesenet.
- Endring fra armspesifikke nyttevekter til en gjennomsnittsvekt for begge armene i helsetilstanden progresjonsfri overlevelse.
- Pasientenes startalder i modellen endres fra 64 til 68 år. Medianalder ved diagnosetidspunkt for lungekreft i Norge er 71 år.
- Tidshorisonten endres fra 20 år til 15 år basert på langtidsoverlevelse for pasientpopulasjonen.
- Antall kurer karboplatin og etoposid reduseres fra 6 til 4 basert på anbefalt antall kurer i

handlingsprogrammet.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva) er merkostnad for førstelinjebehandling med Tecentriq + karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid:
IKER=1 600 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
IKER=1 200 000 NOK per vunnet leveår.

Roches basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, og gir følgende:
IKER = 1 531 300 NOK/QALY
IKER = 1 105 371 NOK/leveår

Pristilbud
Roche har 04.08.2021, etter forhandling om pris og innhold i en volumbasert avtale, tilbudt følgende pris for Tecentriq 1200 mg for [redacted] hetteglass ^:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
096201	Konsentrat til infusjonsvæske, 1200 mg	50 069,10	[redacted]
096201	Gjeldende anbudspris LIS 2131 PD1/PD-L1		[redacted]

^ Alternativ prisavtale gjelder – Se beskrivelse av avtalen side 5-6

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP for behandling med Tecentriq til førstelinjebehandling av ES-SCLC. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1200 mg hver 3. uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Tecentriq med denne prisen er om lag [redacted] LIS-AUP**.**
Tecentriq gis i kombinasjon med karboplatin og etoposid, men årskostnaden over reflekterer kun kostnaden til atezolizumab.

Tecentriq er innført i spesialisthelsetjenesten for en rekke andre indikasjoner, og inngår i anbudet LIS 2131 PD1/PD-L1 med to styrker; 840 mg (14 ml) og 1200 mg (20 ml) konsentrat til infusjon. Tilbudt pris 04.08.21 er [redacted]

Kostnadseffektivitet
Da QALY-gevinsten ved behandling med Tecentriq ved ES-SCLC er lavere enn QALY-gevinsten ved en rekke andre bruksområder, blir ICER høyere ved ES-SCLC. [redacted]

Legemiddelverket har oppdatert kostnad-per-QALY-analysen med tilbudt pris:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 600 000 NOK/QALY
Gjeldende anbudspris LIS 2131 PD1/PD-L1 uten mva.	[redacted]
LIS pris mottatt 04.08.2021 uten mva.*	[redacted]

*med tilbudt pris i alternativ prismodell

Alvorlighetsgraden ved ES- SCLC er beregnet til APT på 13 QALY. [redacted]

Alternativ prisavtale
Roche har bedt om, og begrunnet, hvorfor det i dette tilfellet er nødvendig med en alternativ prisavtale. [redacted]

[redacted]

Den foreslåtte avtalen er en volumbasert avtale, der det tilbys to ulike priser, og der den lave prisen gjelder først i perioden for et gitt antall pakninger, og prisen blir satt opp til gjeldende anbudspris for de neste pakningene som selges i løpet av en 12 måneders periode.

Sykehusinnkjøp mener at også en flat rabatt ville løst utfordringen med for høy ICER. Etter en konkret vurdering, mener Sykehusinnkjøp likevel at en volumbasert avtale kan være hensiktsmessig for å kunne gjøre behandlingen tilgjengelig ved ES-SCLC.

Avtalen omfattes av «enkle» avtaler, og Sykehusinnkjøp fremla saken for interregionalt fagdirektørmøte 22.4.2021. I referat fra fagdirektørmøtet fremgår:
Fagdirektørene ser at det er betydelige utfordringer ved å inngå volumbaserte prisavtaler i situasjoner der legemidler allerede er i konkurranse med andre legemidler, og det dessuten forventes konkurranse for den aktuelle indikasjonen.

1. *Fagdirektørene ber om at Sykehusinnkjøp går videre med en volumbasert prisavtale for atezolizumab ved ES-SCLC, med følgende føringer:*
    a. *Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, hvordan avtalen kan håndteres i neste anbudsperiode mm.*
    b. *Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.*
    c. *En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden.*
2. *Sykehusinnkjøp kommer tilbake med en egen sak som oppsummerer det administrative merarbeidet knyttet til saker med denne kompleksiteten.*

[redacted]
Det fremforhandlede volumet tar utgangspunkt i metodevurderingen fra SLV og samsvarer med volumet som er nødvendig for å behandle [redacted], dvs. de pasienter med ES-SCLC som antas å være aktuelle for behandling med Tecentriq i kombinasjon med karboplatin-etoposid i løpet av en 12 måneders periode.
Salget skal følges etterskuddsvis i Farmastat av Avtaleforvalter som er Sykehusinnkjøp. Grunnet tidsfrister for oppdateringer av data er det enighet om at pakningsantallet som skal være oppnådd i Farmastat og føre til at det meldes inn «høy» pris, [redacted]
Sykehusinnkjøp mener en volumbasert avtale i dette konkrete tilfellet kan håndteres i fremtidige anskaffelser. Dersom en annen leverandør skulle bli anbudsvinner ved en eventuell fremtidig konkurranseutsetting ved ES-SCLC, vil nye pasienter ikke starte behandling med Tecentriq, men med et annet likeverdig alternativ. [redacted]

Det er enighet mellom Roche og Sykehusinnkjøp om avtaletekst og at dette inngår som et bilag til rammeavtalen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett blir ca. [redacted] i år 5 dersom legemiddelpriser baseres på LIS AUP inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	119 millioner NOK
Gjeldende anbudspris LIS 2131 PD1/PD-L1 inkl. mva.	[redacted]
LIS pris mottatt 04.08.2021 inkl. mva.	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom atezolizumab blir besluttet innført i møte i Beslutningsforum 27.09.2021, kan Tecentriq tas i bruk til ES-SCLC fra 1.11.2021, da ny pris kan gjelde fra den dato. Den tilbudte prisen vil ikke få betydning for rangeringen for andre indikasjoner der Tecentriq er innført.

Informasjon om refusjon av atezolizumab (Tecentriq) i andre land

Sverige: Tecentriq ble 19.12.2019 besluttet ikke innført. Etter nye forhandlinger innenfor PD1/PD-L1 området og lavere avtalepris for Tecentriq fra 1.7.2021, ble dette endret[1]:
«Följande ändringar har gjorts: Rekommendationen är ändrad från «används inte» till «kan användas» för Tecentriq. Tecentriq kan användas i kombination med etoposid och karboplatin vid första linjens behandling av vuxna med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC).

Danmark: Ikke anbefalt[2].

England (NICE/NHS): Innført med vilkår (ECOG status 0 eller 1)[3]. Avtale med flat rabatt foreligger[4].
Skottland: Innført[5].

Vurdering fra fagdirektørene

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

Utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) er en alvorlig sykdom og absolutt prognosetap for denne populasjonen er beregnet til ca. 13 QALY, og med en 2-års overlevelsesrate på kun 10 %. Det antas at om lag 250 pasienter vil være aktuelle for behandling med atezolizumab hvert år.

Effektdokumentasjonen for både PFS og OS bygger på modne data og er dermed beheftet med lite usikkerhet. Resultater fra studien IMpower133 viste totaloverlevelse på 12,3 og 10,3 måneder for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen, mens median PFS fra den primære analysen for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen var på 5,2 og 4,3 måneder.

---

1 https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/nyheter/nyheter/ntradetrangordnarimmunterapier/andraderekommendationeravpd1hammare.4.38399fa21768410c03ade1da.html

2 https://medicinraadet.dk/media/vamlqzjx/medicinr%C3%A5dets_anbefaling_vedr-_atezolizumab_til_sm%C3%A5cellet_-_vers-_1-0_adlegacy.pdf

3 https://www.nice.org.uk/guidance/ta638/chapter/1-Recommendations

4 https://www.nice.org.uk/guidance/ta638

5 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2279/

Sykehusinnkjøp og Roche har forhandlet frem en alternativ prisavtale i tråd med prinsippene besluttet av fagdirektørene. Med tilbudt pris er IKER beregnet til [redacted] LIS AUP eks mva. [redacted]. Sykehusinnkjøp vurderer at den foreslåtte volumbaserte avtalen er gjennomførbar og tilstrekkelig treffsikker md hensyn til det avtalte volumet. Avtalen vil ikke påvirke rangeringen i øvrige konkurranser der Tecentriq inngår i dag. Årlige budsjettkonsekvenser er beregnet til [redacted] LIS-AUP.

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq) innføres til behandling i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Innføringen er knyttet til en pris-volum avtale, og et forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.11.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_044_Atezolizumab_Tecentriq_1L%20sm%C3%A5cellet%20lungekreft%20i%20kombo%20med%20kjemoterapi%20-%20HMV%20-%20offentlig.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 07.09.2021

Sak til beslutning: ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft.

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.09.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat 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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.03.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	29.04.2019 - 19.08.2020 (justert tekst etter godkjent indikasjon)
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27.03.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.04.2020
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	19.06.2020 – 09.07.2020 – 26.08.2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	25.06.2020 – 29.07.2020 - 04.09.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	16.10.2020
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	197 dager hvorav 35 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 162 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	16.10.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	19.05.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	04.08.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.08.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	319 dager hvorav 78 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 241 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	30.08.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	07.09.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 30. august 2021

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

ID2019_044: Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)

Bakgrunn

Vi viser til metodevurderingsrapport fra Legemiddelverket datert 16.10.2020, der Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tecentriq i henhold til bestilling ID2019_044 og godkjent preparatomtale.

Vi viser videre til sak i interregionalt fagdirektørmøte 22. april 2021 der det ble gitt tilslutning til at Sykehusinnkjøp går videre med en volumbasert prisavtale, med følgende føringer:

a) *Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, hvordan avtalen kan håndteres i neste anbudsperiode mm.*
b) *Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.*
c) *En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden*
d) *Sykehusinnkjøp kommer tilbake med en egen sak som oppsummerer det administrative merarbeidet knyttet til saker med denne kompleksiteten.*

Tecentriq gis i kombinasjon med karboplatin og etoposid til førstelinjebehandling av ES-SCLC. Legemiddelverket mener at relevant komparator for metodevurderingen er førstelinjebehandling med karboplatin-etoposid kjemoterapi, og godtar valg av komparator i innsendt analyse.

Legemiddelverket anslår at om lag 250 pasienter er aktuelle for behandling med Tecentriq hvert år i Norge.

Tecentriq er innført i spesialisthelsetjenesten for en rekke andre indikasjoner, og inngår i anbudet LIS 2131 PD1/PD-L1 med to styrker; 840 mg (14 ml) og 1200 mg (20 ml) konsentrat til infusjon.

Pristilbud

Roche har 04.08.2021, etter forhandling om pris og innhold i en volumbasert avtale, tilbudt følgende pris for Tecentriq 1200 mg for [redacted] hetteglass ^:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
096201	Konsentrat til infusjonsvæske, 1200 mg	50 069,10	[redacted]
096201	Gjeldende anbudspris LIS 2131 PD1/PD-L1		

^ Alternativ prisavtale gjelder

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP for behandling med Tecentriq til førstelinjebehandling av ES-SCLC. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1200 mg hver 3. uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Tecentriq med denne prisen er om lag [redacted] LIS-AUP. Tecentriq gis i kombinasjon med karboplatin og etoposid, men årskostnaden over reflekterer kun kostnaden til atezolizumab.

Kostnadseffektivitet

Da QALY-gevinsten ved behandling med Tecentriq ved ES-SCLC er lavere enn QALY-gevinsten ved en rekke andre bruksområder, blir ICER høyere ved ES-SCLC. Tecentriq er følgelig ikke ansett som kostnadseffektiv behandling ved EC-SCLC med gjeldende anbudspris.

Legemiddelverket har oppdatert kostnad-per-QALY-analysen med tilbudt pris:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 600 000 NOK/QALY
Gjeldende anbudspris LIS 2131 PD1/PD-L1 uten mva.	[redacted]
LIS pris mottatt 04.08.2021 uten mva.	

Alvorlighetsgraden er beregnet til APT på 13 QALY. [redacted]

Alternativ prisavtale

Roche har bedt om, og begrunnet, hvorfor det i dette tilfellet er nødvendig med en alternativ prisavtale. [redacted]

Den foreslåtte avtalen er en volumbasert avtale, der det tilbys to ulike priser, og der den lave prisen gjelder først i perioden for et gitt antall pakninger, og prisen blir satt opp til gjeldende anbudspris for de neste pakningene som selges i løpet av en 12 mnd. periode.

Sykehusinnkjøp mener at også en flat rabatt ville løst utfordringen med for høy ICER. Etter en konkret vurdering, mener Sykehusinnkjøp likevel at en volumbasert avtale kan være hensiktsmessig for å kunne gjøre behandlingen tilgjengelig ved ES-SCLC.

Avtalen omfattes av «enkle» avtaler, og Sykehusinnkjøp fremla saken for interregionalt fagdirektørmøte 22.4.2021. I referat fra fagdirektørmøtet fremgår:

Fagdirektørene ser at det er betydelige utfordringer ved å inngå volumbaserte prisavtaler i situasjoner der legemidler allerede er i konkurranse med andre legemidler, og det dessuten forventes konkurranse for den aktuelle indikasjonen.

Fagdirektørene ber om at Sykehusinnkjøp går videre med en volumbasert prisavtale for …. og atezolizumab ved ES-SCLC, med følgende føringer:

1. *Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, hvordan avtalen kan håndteres i neste anbudsperiode mm.*
2. *Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.*
3. *En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden*
4. *Sykehusinnkjøp kommer tilbake med en egen sak som oppsummerer det administrative merarbeidet knyttet til saker med denne kompleksiteten.*

[redacted]

Det fremforhandlede volumet tar utgangspunkt i metodevurderingen fra SLV og samsvarer med volumet som er nødvendig for å behandle [redacted] dvs. de pasienter med ES-SCLC som antas å være aktuelle for behandling med Tecentriq i kombinasjon med karboplatin-etoposid i løpet av en 12 mnd. periode.

Salget skal følges etterskuddsvis i Farmastat av Avtaleforvalter (Sykehusinnkjøp). Grunnet tidsfrister for oppdateringer av data er det enighet om at pakningsantallet som skal være oppnådd i Farmastat og føre til at det meldes inn «høy» pris, [redacted]

Sykehusinnkjøp mener en volumbasert avtale i dette konkrete tilfellet kan håndteres i fremtidige anskaffelser.

Dersom en annen leverandør skulle bli anbudsvinner ved en eventuell fremtidig konkurranseutsetting ved ES-SCLC, vil nye pasienter ikke starte behandling med Tecentriq, men med et annet likeverdig alternativ. [redacted]

Det er enighet mellom Roche og Sykehusinnkjøp om avtaletekst og at dette inngår som et bilag til rammeavtalen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett blir ca. [redacted] i år 5 dersom legemiddelpriser baseres på LIS AUP inkl. mva.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	119 millioner NOK
Gjeldende anbudspris LIS 2131 PD1/PD-L1 inkl. mva.	[redacted]
LIS pris mottatt 04.08.2021 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom atezolizumab blir besluttet innført i møte i Beslutningsforum 27.09.2021, kan Tecentriq tas i bruk til ES-SCLC fra 1.11.2021, da ny pris kan gjelde fra den dato. Den tilbudte prisen vil ikke få betydning for rangeringen for andre indikasjoner der Tecentriq er innført.

Informasjon om refusjon av atezolizumab (Tecentriq) i andre land

Sverige: Tecentriq ble 19.12.2019 besluttet ikke innført. Etter nye forhandlinger innenfor PD1/PD-L1 området og lavere avtalepris for Tecentriq fra 1.7.2021, ble dette endret[1]:

> «Följande ändringar har gjorts: Rekommendationen är ändrad från «används inte» till «kan användas» för Tecentriq. Tecentriq kan användas i kombination med etoposid och karboplatin vid första linjens behandling av vuxna med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC).

Danmark: Ikke anbefalt[2].

England (NICE/NHS): Innført med vilkår (ECOG status 0 eller 1)[3]. Avtale med flat rabatt foreligger[4].

Skottland: Innført[5].

Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av atezolizumab i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC). Med tilbudt pris for denne pasientgruppen, blir IKER [redacted] LIS AUP eks mva. med foreliggende forslag til volumbasert avtale. [redacted] Sykehusinnkjøp vurderer at den foreslåtte avtalen er gjennomførbar og tilstrekkelig treffsikker mht. det avtalte volumet. Avtalen vil ikke påvirke rangeringen i øvrige konkurranser der Tecentriq inngår i dag.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	16.10.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger etter behandling i interregionalt fagdirektørmøte	19.05.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	04.08.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.08.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	319 dager hvorav 78 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 241 dager.	

[1] https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/nyheter/nyheter/ntradetrangordnarimmunterapier/andraderekommendationeravpd1hammare.4.38399fa21768410c03ade1da.html

[2] https://medicinraadet.dk/media/vamlqzjx/medicinr%C3%A5dets_anbefaling_vedr-_atezolizumab_til_sm%C3%A5cellet_-_vers-_1-0_adlegacy.pdf

[3] https://www.nice.org.uk/guidance/ta638/chapter/1-Recommendations

[4] https://www.nice.org.uk/guidance/ta638

[5] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2279/

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.: 20/00805

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

Sak 121 – 2021 ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil innføres til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.

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

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.10.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil innføres til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.10.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering av legemiddelet Zanosar (streptozocin). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Zanosar i henhold til bestilling *ID2020_079 streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas*, og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Keocyt.

Denne metodevurderingen omhandler Zanosar i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) til systemisk behandling av inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske,

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

veldifferensierte G1 eller G2 (grad 1 eller 2) nevroendokrine svulster med opphav i pankreas (også kalt P-NET). Streptozocin i kombinasjon med 5-FU er en etablert behandling av P-NET, og har vært brukt i flere tiår. Ulike generika er i bruk i ulike land, og norske pasienter har tidligere fått forskrevet streptozocin som uregistrert legemiddel. Den 15.05.2018 fikk streptozocin (Zanosar) markedsførings-tillatelse i Norge. Uregistrert streptozocin kan ikke forskrives til behandling av P-NET når det nå eksisterer et preparat med streptozocin som har markedsføringstillatelse, med mindre det er medisinske grunner til at pasienten ikke kan bruke preparatet med markedsføringstillatelse.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Nevroendokrine svulster (NET) er en samlebetegnelse på kreft som utvikles fra stamceller til hormonproduserende nevroendokrine celler. Slike celler er lokalisert i de fleste av kroppens organer. Det blir oppdaget ca. 550 nye tilfeller per år i Norge, hyppigst utgående fra fordøyelsessystemet, oftest tynntarm, bukspyttkjertel eller blindtarmsvedheng. Pankreatisk nevroendokrine svulster (P-NET) er en type nevroendokrinkreft som oppstår i bukspyttkjertelen.

I henhold til WHO-klassifikasjonen deles NET inn i neuroendokrine tumorer grad 1, 2 og 3 (NET G1, G2 og G3), hvor NET G1 er den mest differensierte og minst aggressive svulsttypen. WHO-klassifiseringen av NET-kreft baserer seg på forekomsten av Ki-67 proteinet/antigenet. Ki-67 prosent angir hvor stor andel av cellene i svulsten som er i delingsfase. En Ki-67 på 5 % betyr at 5 % av cellene i svulsten er i ferd med å dele seg. Jo flere celler i delingsfase, desto mer ondartet er svulsten.

Alvorlighet og prognosetap

P-NET er en alvorlig sykdom som fører til nedsettelse av livskvalitet og reduserer forventet levetid. Median overlevelse i en kohort av 324 pasienter med P-NET var 99 måneder. 5- og 10-års overlevelse var henholdsvis 64 % og 44 %. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og det er ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Insidensen av P-NET i perioden 2014-2018 var 1,2 nye sykdomstilfeller per 100 000 personer, noe som utgjør cirka 60 nye tilfeller i Norge hvert år. Medianalder ved diagnosetidspunkt er 61 år. Denne metodevurderingen gjelder en undergruppe av pasienter med P-NET; voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster med opphav i pankreas. I dag behandles 14 norske pasienter med streptozocin i kombinasjon med 5-FU og det antas at 10-15 pasienter vil være aktuelle for behandling årlig.

Behandling med streptozocin i kombinasjon med 5-fluorouracil

Indikasjon

Streptozocin er indisert for systemisk behandling av voksne pasienter med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil.

Virkningsmekanisme

Streptozocin gjennomgår en spontan spalting som produserer reaktive metyl-karboniumioner. Disse alkylerer DNA (deoksyribonukleinsyre) og forårsaker interkjedede kryssbindinger. Alvorlig DNA-skade forårsaket av streptozocin resulterer i celledød ved apoptose eller nekrose. Videre kan brudd på DNA-trådene, grunnet streptrozocins alkylerende effekt, føre til kromosomomrokkeringer. I tillegg kan cytogenetisk skade fra streptozocin manifesteres som kromosomavvik, søsterkromatid-utvekslinger eller mikronuklei.

Dosering

To forskjellige doseringsregimer kan brukes i kombinasjon med 5-fluorouracil:

Seks ukers regime: streptozocin 500 mg/m^2 kroppsoverflate/dag, intravenøst i 5 påfølgende dager hver 6. uke.

Tre ukers regime: streptozocin 500 mg/m^2 kroppsoverflate/dag, intravenøst i 5 påfølgende dager under 1. behandlingssyklus, etterfulgt av streptozocin 1000 mg/m^2 kroppsoverflate hver 3. uke i de påfølgende syklusene. Det er dette regime som benyttes mest i norsk klinisk praksis.

Den optimale varigheten på vedlikeholdsbehandling med streptozocin er ikke fastslått. I Norge er det vanlig at behandlingen fortsetter inntil pasienten opplever sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Det er vanlig å legge inn en behandlingspause etter 1-1,5 år med behandling.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert med streptozocin i kombinasjon med 5-FU er gastrointestinale som alvorlig kvalme og oppkast, samt nyrelidelser som urinveislidelser, proteinuri og akutt nyresvikt.

For utfyllende informasjon om streptozocin henvises det til godkjent preparatomtale for Zanosar.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nevroendokrine svulster i fordøyelsessystemet. I dag er kirurgi eneste behandling som kan kurere pasienten, men det er generelt mindre enn 35 % av pasientene med P-NET som kan opereres med kurativ intensjon. Systemisk behandling blir da aktuelt. Denne består av ulike behandlingsalternativer:

I første (eller senere) linje er det anbefalt bruk av kjemoterapi (temozolomid + kapecitabin (CAPTEM) eller streptozocin + 5-FU til pasienter med metastaser eller lokalavansert sykdom med Ki-67 < 20 % (P-NET G1-G2). CAPTEM og streptozocin + 5-FU gis anslagsvis til henholdsvis 60 % og 40 % av pasientene som mottar behandling med kjemoterapi i norsk klinisk praksis.

- Ved Ki-67 < 10 %, kan somatostatinanaloger vurderes i første linje.
- Everolimus eller sunitinib kan gis som andrelinjebehandling eller i senere linjer.
- Peptid reseptor radionukleid terapi (PRRT) vurderes hos egnede pasienter med svulster med høyt SSTR (somatostatin reseptor) uttrykk, og er først aktuelt i andre eller senere linjer.

Valg av behandling i første og senere linjer avhenger av faktorer som sykdomsutbredelse, tumors veksthastighet, Ki-67, forventet toleranse av behandlingen og pasientens preferanser.

En kliniker Legemiddelverker har konferert med, mener det er viktig å ha flere behandlingsalternativer tilgjengelige for å øke muligheten for å finne effektive behandlinger som tolereres av den enkelte pasient. Videre kan pasienter med metastaser eller lokalavansert sykdom leve i årevis, og de gjennomgår vanligvis flere behandlingslinjer. Det er derfor viktig å ha flere behandlingsmuligheter etter første eller andre progresjon.

Effektdokumentasjon

Ifølge en systematisk litteraturgjennomgang, er det generelt lav kvalitet på studiedata innen terapifeltet. Markedsføringstillatelsen for streptozocin ble innvilget basert på en bibliografisk dossier (dokumentasjon). I dokumentasjonen ble det presentert effektdata fra >1 000 pasienter som har blitt behandlet for P-NET, og sikkerhetsdata fra >1 500 pasienter som har fått streptozocin (uansett type nevroendokrin tumor). Nytte-/risikoforholdet ved streptozocin anses å være positivt ved bruk hos voksne pasienter med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil.

Den kliniske effekten av streptozocin i kombinasjon med 5-FU er basert på randomiserte kliniske studier, ikke-randomiserte prospektive studier, prospektive ikke-komparative studier, og

retrospektive studier. I kliniske studier har kombinasjonen streptozocin og 5-FU vist responsrater på rundt 20-40 % ved behandling av pasienter med P-NET. Resultater fra kliniske studier med kombinasjonen tyder også på at CAPTEM kan være et effektivt behandlingsalternativ for pasienter med P-NET. Mangel på data fra randomiserte kontrollstudier, lave pasientantall og heterogenitet mellom studiene, spesielt når det gjelder inklusjonskriteria, gjør det vanskelig å sammenligne den relative effekten av de to behandlingsregimene. En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at de to kjemoterapiregimene har tilsvarende effekt på gruppenivå.

Ifølge en kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med har streptozocin + 5-FU og CAPTEM ulik bivirkningsprofil. Frekvensen av bivirkninger er sammenlignbar, mens streptozocin er nefrotoksisk kan CAPTEM medføre hematologiske bivirkninger. At kjemoterapiregimene fører til ulike typer bivirkninger er viktig med tanke på å individualisere beste behandling til hver enkelt pasient.

Komparator

Basert på Handlingsprogrammet og tilbakemeldinger fra en klinisk ekspert, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er temozolomid i kombinasjon med kapecitabin (CAPTEM). Kapecitabin og temozolomid gis peroralt i tablettform i sykluser på 28 dager.

Helseøkonomi

Pristilbud

CampusPharma AB (som representerer Keocyt) har 23.8.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
399347	Zanosar 1G, pulver til konsentrat til infusjonsvæske	12610,30	[redacted]

[redacted]

Tilbudt pris tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK. Månedskostnaden er beregnet for en pasient med kroppsoverflate 1,73m^2. Det er «tre ukers regime» som benyttes mest i norsk klinisk praksis: streptozocin 500 mg/m^2 kroppsoverflate/dag, intravenøst i 5 påfølgende dager under 1. behandlingssyklus, etterfulgt av streptozocin 1000 mg/m^2 kroppsoverflate hver 3. uke i de påfølgende syklusene. Dette er i tråd med SPC. Årskostnaden for Zanosar er om lag [redacted] NOK LIS-AUP**.** Streptozocin (Zanosar) benyttes i kombinasjon med 5-fluorouracil. Årskostnaden for 5-fluorouracil er beregnet til [redacted] NOK LIS-AUP, og neglisjérbar i de videre beregningene.

Til orientering har kostnadene ved bruk av streptozocin uten norsk markedsføringstillatelse med samme pakningsstørrelse og formulering variert, eksempelvis var pris pr pakning [redacted] NOK LIS-AUP inkl mva for to ulike leverandører pr 15.12.2020.

Kostnader

CAPTEM og streptozocin + 5-FU gis anslagsvis til henholdsvis 60 % og 40 % av pasientene som mottar behandling med kjemoterapi i norsk klinisk praksis. Det gir følgende årskostnad for Zanosar:

Årskostnad Zanosar	
Maks AUP inkl mva.	476 189 NOK
LIS pris mottatt 23.8.2021 inkl mva	[redacted]

Kapecitabin og temozolomid gis peroralt i tablettform i sykluser på 28 dager:
- Kapecitabin 750 mg/m^2 kroppsoverflate to ganger daglig på dag 1-14
- Temozolomid 150-200 mg/m^2 kroppsoverflate på dag 10-14

Årskostnaden ved behandling med kapecitabin og temozolomid for en pasient med kroppsoverflate 1,73 m^2 er om lag 103 101 NOK maks-AUP inkl mva og om lag [redacted] NOK LIS-AUP inkl mva.

Budsjettkonsekvenser
Det er store forskjeller i kostnad mellom de to alternativene CAPTEM og streptozocin + 5-FU. Gitt at fordelingen mellom behandlingene forblir som nevnt tidligere, medfører en eventuell innføring ikke nevneverdige budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Strepozocin inngår i LIS2107j, men er ikke rangert. Selv om det har vært flere leverandører av uregistrert legemiddel, er det hittil bare én leverandør med norsk markedsføringstillatelse. Dersom Zanosar blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 27.9.2021, vil ny pris kunne gjelde fra 15. oktober.

Informasjon om refusjon av streptozocon (Zanosar) i andre land
Sykehusinnkjøp har ikke funnet relevant informasjon.

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

Streptozocin i kombinasjon med 5-FU er en etablert behandling av nevroendokrine svulster med opphav i pankreas (P-NET). Det er anslått at om lag 10-15 pasienter med P-NET er aktuelle for behandling med streptozocin + 5-FU hvert år i Norge. Pr i dag benytter 14 pasienter kombinasjonen.

Ifølge en systematisk litteraturgjennomgang, er det generelt lav kvalitet på studiedata innen terapifeltet. I kliniske studier har kombinasjonen streptozocin og 5-FU vist responsrater på rundt 20-40 % ved behandling av pasienter med P-NET. Mangel på data fra randomiserte kontrollstudier, lave pasientantall og heterogenitet mellom studiene, spesielt når det gjelder inklusjonskriteria, gjør det vanskelig å sammenligne den relative effekten mellom streptozocin+5-FU og CAPTEM. En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at de to regimene har tilsvarende effekt på gruppenivå.

Leverandøren har tilbudt en pris som er [redacted] som er benyttet hittil. [redacted]

Frekvensen av bivirkninger er sammenlignbar mellom de to regimene, men de har ulik bivirkninsprofil. Mens Streptozocin + 5-FU er nefrotoksisk, kan CAPTEM medføre hematologiske bivirkninger. At kjemoterapiregimene fører til ulike typer bivirkninger er viktig med tanke på å kunne individualisere beste behandling til hver enkelt pasient.

Fagdirektørene anbefaler at streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil innføres til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.10.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport
   https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_079_Streptozocin_Zanosar_kombinasjon%20nevroendokrine%20svulster_pankreas_metodevurdering_kun%20offentlig.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 06.09.2021

Sak til beslutning: ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.09.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.09.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26.10.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	15.05.2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28.09.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22.01.2021
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	10.03.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11.03.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	23.06.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	152 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 150 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	24.06.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	29.06.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	23.08.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.08.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	68 dager hvorav 56 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	31.08.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	06.09.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 30. august 2021

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

ID2020_079: streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverket sin forenklede metodevurdering av Zanosar i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) til systemisk behandling av inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 (grad 1 eller 2) NET med opphav i pankreas (også kalt P-NET), datert 23.6.2021.

Streptozocin i kombinasjon med 5-FU er en etablert behandling av P-NET, og har vært brukt i flere tiår. Ulike generika er i bruk i ulike land, norske pasienter har tidligere fått forskrevet streptozocin på godkjenningsfritak.

Valg av behandling i første og senere linjer avhenger av faktorer som sykdomsutbredelse, tumors veksthastighet, Ki-67, forventet toleranse av behandlingen og pasientens preferanser. Legemiddelverket vurderer at relevant komparator for denne metodevurderingen er kjemoterapi (temozolomid + kapecitabin, CAPTEM).

Om lag 14 norske pasienter er aktuelle for behandling med streptozocin i kombinasjon med 5-FU hvert år.

Pristilbud

CampusPharma AB har 23.8.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
399347	Zanosar 1G, pulver til konsentrat til infusjonsvæske	12610,30	[redacted]

[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet for en pasient med kroppsoverflate 1,73m^2. Legemiddelverket skriver at det er «tre ukers

regime» som brukes mest i norsk klinisk praksis: streptozocin 500 mg/m^2 kroppsoverflate/dag, intravenøst i 5 påfølgende dager under 1. behandlingssyklus, etterfulgt av streptozocin 1000 mg/m^2 kroppsoverflate hver 3. uke i de påfølgende syklusene. Dette er også beskrevet i SPC. Årskostnaden for Zanosar er om lag [redacted] NOK LIS-AUP**.** Streptozocin (Zanosar) benyttes i kombinasjon med 5-fluorouracil, Sykehusinnkjøp har beregnet at årskostnaden for 5-fluorouracil er [redacted] NOK LIS-AUP, og neglisjérbar i de videre beregningene.

Til orientering har kostnadene ved bruk av streptozocin uten norsk MT (samme type pakning/formulering) variert, eksempelvis var pris pr pakning [redacted] NOK LIS-AUP inkl mva for to ulike leverandører pr 15.12.2020.

Kostnadseffektivitet

Ifølge en kliniker Legemiddelverket har konferert med, gis CAPTEM og streptozocin + 5-FU anslagsvis til henholdsvis 60 % og 40 % av pasientene som mottar behandling med kjemoterapi i norsk klinisk praksis. Valg av kjemoterapiregime avhenger mye av behandlingssenterets tradisjoner.

Legemiddelverket skriver at «*mangel på data fra randomiserte kontrollstudier, lave pasientantall og heterogenitet mellom studiene, spesielt når det gjelder inklusjonskriteria, gjør det vanskelig å sammenligne den relative effekten av behandlinger. En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at begge kjemoterapiregimene har tilsvarende effekt på gruppenivå*.»

Årskostnad	
Maks AUP inkl mva.	476 189 NOK
LIS pris mottatt 23.8.2021 inkl mva	[redacted]

Kapecitabin og temozolomid gis peroralt i tablettform i sykluser på 28 dager:

- Kapecitabin 750 mg/m2 kroppsoverflate to ganger daglig på dag 1-14
- Temozolomid 150-200 mg/m2 kroppsoverflate på dag 10-14

Årskostnaden ved behandling med kapecitabin og temozolomid for en pasient med kroppsoverflate 1,73 m^2 er om lag 103 101 NOK maks-AUP inkl mva og om lag [redacted] NOK LIS-AUP inkl mva.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Det er nokså store forskjeller i kostnad mellom de to alternativene CAPTEM og streptozocin + 5-FU. Gitt at fordelingen mellom behandlingene forblir som nevnt tidligere, blir det trolig ikke nevneverdige budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet inngår i LIS2107j, men er ikke rangert. Selv om det har vært flere leverandører av uregistrert legemiddel tidligere, er det hittil bare én leverandør med norsk markedsføringstillatelse. Dersom Zanosar blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 27.9.2021, vil ny pris kunne gjelde fra 15. oktober.

Informasjon om refusjon av streptozocon (Zanosar) i andre land
Sykehusinnkjøp har ikke funnet relevant informasjon.

Oppsummering

Streptozocin i kombinasjon med 5-FU er en etablert behandling av NET med opphav i pankreas (P-NET), ifølge metodevurderingen er det om lag 14 pasienter med P-NET som får behandling med streptozocin + 5-FU hvert år i Norge.
Leverandøren har tilbudt en pris som er [redacted]
Kostnadene ved behandling med Streptozocin i kombinasjon med 5-FU er betraktelig høyere enn behandling med temozolomid + kapecitabin (CAPTEM). Ifølge metodevurderingen gis CAPTEM og streptozocin + 5-FU anslagsvis til henholdsvis 60 % og 40 % av pasientene som mottar behandling med kjemoterapi i norsk klinisk praksis, valg av kjemoterapiregime avhenger mye av behandlingssenterets tradisjoner. Dersom Zanosar blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 27.9.2021, vil ny pris kunne gjelde fra 15. oktober.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	24.6.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	29.6.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	23.8.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.8. 2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	68 dager hvorav 56 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.	

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 122 – 2021 ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Guselkumab (Tremfya) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

2. Prisen er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativer.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at guselkumab (Tremfya) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Prisen er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativer.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering av legemidlet guselkumab (Tremfya) i henhold til bestilling *ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt (PsA) som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).* Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Tremfya med utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag og godkjent preparatomtale.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Psoriasisartritt er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. Det finnes flere varianter av psoriasisartritt. En variant minner om revmatoid artritt, en annen variant gir symptomer og funn som ligner på ankyloserende spondyloartritt (AS, Bekhterevs sykdom). Psoriasisartritt utvikles oftest over mange år med leddsmerter, hevelse, ømhet og bevegelsesinnskrenkning i de angrepne leddene. Psoriasisartritt er en livslang residiverende tilstand der alvorlighetsgraden varierer over tid, og prognosen er avhengig av type. Ved affeksjon av få ledd er forløpet ofte mildt. Ved affeksjon av mange ledd, og høy inflammasjonsaktivitet, kan det utvikles ledd-destruksjoner, feilstillinger, og betydelig påvirkning på funksjonsnivå og livskvalitet. Det er ingen klar sammenheng mellom alvorlighetsgraden av psoriasis og graden av eventuell leddaffeksjon.

Alvorlighet og prognosetap

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke beregnet absolutt prognosetap.

Pasientgrunnlag i Norge

Prevalensen for psoriasisartritt i Norge er ca. 0,1–0,2 % og er like vanlig hos kvinner som hos menn. Det tilsvarer ca. 5 000-11 000 pasienter. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år.

[redacted]

Legemiddelverket har ikke vurdert det estimerte pasientgrunnlaget.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Guselkumab alene eller i kombinasjon med metotreksat, er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med DMARDs.

Guselkumab har også indikasjon: behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. Denne indikasjonen er metodevurdert i egen rapport.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er en interleukinhemmer (humant IgG1λ), et monoklonalt antistoff som binder selektivt til interleukin-23-proteinet og blokkerer interleukin-23-mediert signaloverføring, aktivering og cytokinkaskader som vanligvis bidrar til inflammatoriske sykdommer som for eksempel psoriasisartritt.

Dosering

Den anbefalte dosen av guselkumab er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke. Hos pasienter med høy risiko for leddskade basert på klinisk vurdering, kan en dose på 100 mg hver 4. uke vurderes.

Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene med guselkumab er hodepine, diaré, leddsmerter, reaksjoner på stikkstedet, luftveisinfeksjoner og økte transaminaser.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Behandling av psoriasisartritt er omtalt i legeforeningens nasjonale veileder i revmatologi. Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler er førstevalg ved behov for symptomlindrende behandling. Steroidinjeksjoner er indisert ved mono-/oligoartritt, som tilleggsbehandling av polyartritt samt ved entesitt og daktylitt. Konvensjonelle syntetiske DMARDs er indisert ved perifer artritt, særlig ved

mange affiserte ledd, forhøyet SR/CRP, daktylitt samt ved påvist leddskade. Metotreksat er førstevalg. Alternativer er leflunomid og sulfasalazin. Ved inadekvat respons etter 3-6 måneder på minst ett syntetisk DMARD bør tilleggsbehandling med biologisk DMARDs vurderes. Tumornekrosefaktor-α (TNF-α)-hemmer er førstevalg. Dersom TNF-α-hemmer er kontraindisert eller ikke ønskelig, er det aktuelt med sekukinumab som hemmer interleukin (IL)-17, iksekizumab som hemmer IL-17A eller ustekinumab som hemmer IL-12/23.

Effektdokumentasjon

Effekten av guselkumab ved psoriasisartritt er dokumentert gjennom to kliniske studier (DISCOVER-1 og DISCOVER-2) hvor guselkumab er sammenlignet med placebo. ACR20[1]-respons i uke 24 ble oppnådd hos 59 %, 52 % og 22 % av pasientene i gruppene som ble behandlet med henholdsvis guselkumab 100 mg hver 4. uke, guselkumab hver 8. uke og placebo i DISCOVER 1. ACR20-respons i uke 24 ble oppnådd hos 64 %, 64 % og 33 % av pasientene i gruppene som ble behandlet med henholdsvis guselkumab 100 mg hver 4. uke, guselkumab hver 8. uke og placebo i DISCOVER 2. Guselkumab forbedret hudsykdommen og den fysiske funksjonen betydelig sammenlignet med placebo i begge studiene.

Pristilbud

Janssen Cilag har 15.06.2021 bekreftet at følgende priser i LIS 2106b skal legges til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
397266	Tremfya ferdigfylt penn (100mg/1ml)	27 652,90	[redacted]
156014	Tremfya ferdigfylt sprøyte (100mg/1ml)	27 652,90	[redacted]

Beregninger gjort i forbindelse med anskaffelsen LIS 2106b, viser at dette tilsvarer en gjennomsnittlig månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 100 mg uke 0 og 4, deretter hver 8. uke i henhold til SPC. Gjennomsnittlig årskostnad (LIS AUP) for Tremfya er om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Legemiddelkostnad beregnet med priser i LIS 2106b TNF-BIO anskaffelsen:

Preparat	1. år	2. år	År 1 + 2
Guselkumab Tremfya	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Legemiddelkostnad psoriasis artritt basert på anbudspriser i LIS TNF/BIO 2006a og 2106b*

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Etanercept Enbrel	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Infliksimab Flixabi	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Etanercept Enbrel	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sekukinumab Cosentyx	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Iksekizumab Taltz	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[1] American College of Rheumatology, ≥ 20 %/50%/70% forbedring

Certolizumab Cimzia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sekukinumab Cosentyx	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ustekinumab Stelara 45mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ustekinumab Stelara 90mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Golimumab Simponi 50mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Golimumab Simponi 100mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

I tillegg ble Rinvoq (upadacitinib) ID2020_080 besluttet innført av Beslutningsforum 21 juni.2021 for aktiv psoriasisartritt og vil bli innlemmet i anbefalingene.

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Upadacitinib Rinvoq	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser

Det forventes ikke opptak av nye pasienter ved en eventuell innføring av Tremfya. Bruken vil være avhengig av plassering i anbefalingene. Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med guselkumab er kostnadseffektiv.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Metodevurdering ferdig 23.08.21, Tremfya ikke innført

Medicinrådet anbefaler ikke guselkumab til patienter med psoriasisartrit.
Medicinrådet anbefaler ikke guselkumab, fordi det er et dårligere lægemiddel end den behandling, patienterne får i dag. Guselkumab er mindre effektivt til at forhindre kroniske skader i leddene samt kontrollere patienternes sygdomsaktivitet end nuværende standardbehandling.
Medicinrådet kan derfor ikke anbefale guselkumab som mulig standardbehandling uanset pris.

Skottland: Metodevurdering ferdig 09.09.21, Tremfya innført med begrensning

***SMC restriction**: (i) patients whose disease has not responded adequately or who have been intolerant to two previous conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapies but have not received biologic DMARD therapy (biologic-naïve population); (ii) patients whose disease has not responded adequately to conventional DMARDs and one or more tumour necrosis factor (TNF) inhibitors (biologic-experienced population); and (iii) patients in whom TNF inhibitors are contraindicated or not tolerated.*

England: Metodevurdering ferdig 30.06.21, Tremfya innført med begrensning og stoppkriterier

-peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints
-moderate to severe psoriasis (a body surface area of at least 3% affected by plaque psoriasis and a Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score greater than 10)
-had 2 conventional DMARDs and at least 1 biological DMARD.

- Assess the response to guselkumab from 16 weeks. Stop guselkumab at 24 weeks if psoriatic arthritis has not responded adequately using the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC; an adequate response is an improvement in at least 2 of the 4 criteria, 1 of which must be joint tenderness or swelling score, with no worsening in any of the 4 criteria). If PsARC response does not justify continuing treatment but there is a PASI 75 response, a dermatologist should decide whether continuing treatment is appropriate based on skin response.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Effekten av guselkumab ved psoriasisartritt er dokumentert gjennom to kliniske studier (DISCOVER-1 og DISCOVER-2) hvor guselkumab er sammenlignet med placebo. ACR20[2]-respons i uke 24 ble oppnådd hos 59 %, 52 % og 22 % av pasientene i gruppene som ble behandlet med henholdsvis guselkumab 100 mg hver 4. uke, guselkumab hver 8. uke og placebo i DISCOVER 1. ACR20-respons i uke 24 ble oppnådd hos 64 %, 64 % og 33 % av pasientene i gruppene som ble behandlet med henholdsvis guselkumab 100 mg hver 4. uke, guselkumab hver 8. uke og placebo i DISCOVER 2.

Kliniske studier viser at guselkumab forbedrer både hudsymptomene og den fysiske funksjonen betydelig sammenlignet med placebo ved psoriasisartritt. Den forenklede metodevurderingen gir ikke grunnlag for å konkludere om det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med guselkumab som kan rettferdiggjøre at guselkumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved behandling av aktiv psoriasisartritt.

[redacted]

Fagdirektørene anbefaler at guselkumab (Tremfya) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Prisen er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativer.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport: ID2019_140_Guselkumab_Tremfya_ aktiv psoriasisartritt - hurtigmetodevurdering - kun offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

[2] American College of Rheumatology, ≥ 20 %/50%/70% forbedring

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 10.08.2021

Sak til beslutning: ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 02.08.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.12.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27.01.2020 – 23.11.2020 - 21.05.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	20.11.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19.12.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26.02.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	27.04.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	61 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 59 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	27.04.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.06.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.06.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	23.06.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	58 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 44 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	24.06.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	02.08.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 23.06.2021

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

ID2019_140: Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

Bakgrunn

Vi viser til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 27.04.21- der Legemiddelverket har oppsummert (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av guselkumab (Tremfya) i henhold til bestilling (ID2019_140) og godkjent preparatomtale.

Pristilbud

Janssen Cilag har 15.06.2021 bekreftet at følgende priser i LIS 2106b skal legges til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
397266	Ferdigfylt penn (100mg/1ml)	27 652,90	[redacted]
156014	Ferdigfylt sprøyte (100mg/1ml)	27 652,90	

Beregninger gjort i forbindelse med anskaffelsen LIS 2106b, viser at dette tilsvarer en gjennomsnittlig månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 100 mg uke 0 og 4, deretter hver 8. uke i henhold til SPC. Gjennomsnittlig årskostnad (LIS AUP) for Tremfya er om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med guselkumab er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med guselkumab som kan rettferdiggjøre at guselkumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved behandling av aktiv psoriasisartritt.

LIS TNF/BIO anbudet

Det ble mottatt tilbud på guselkumab i forbindelse med anbudskonkurransen LIS2106b. Med bakgrunn i forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket, kan derfor guselkumab tas i bruk for aktiv psoriasisartritt dersom kostnadene ikke er vesentlig høyere enn øvrige biologiske legemidler til

samme indikasjon. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av guselkumab sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på eksisterende anbudspris i LIS 2106b TNF BIO gjeldende fra 01.02.21 til 31.01.22.

I anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad beregnet med priser i LIS 2106b TNF-BIO anskaffelsen:

Preparat	1. år	2. år	**År 1 + 2**
Guselkumab Tremfya	[redacted]		

Legemiddelkostnad psoriasis artritt basert på anbudspriser i LIS TNF/BIO 2006a og 2106b*

Preparat	År 1	År 2	**År 1 + 2**
Adalimumab Hyrimoz	[redacted]		
Etanercept Enbrel			
Infliksimab Flixabi			
Etanercept Enbrel			
Sekukinumab Cosentyx			
Iksekizumab Taltz			
Certolizumab Cimzia			
Sekukinumab Cosentyx			
Ustekinumab Stelara 45mg			
Ustekinumab Stelara 90mg			
Golimumab Simponi 50mg			
Golimumab Simponi 100mg			

*rangering gjeldende for Helse Vest og Helse Midt-Norge

I tillegg ble Rinvoq (upadacitinib) ID2020_080 besluttet innført av Beslutningsforum 21 juni.2021 for aktiv psoriasisartritt og vil bli innlemmet i anbefalingene.

Preparat	**År 1**	**År 2**	**År 1 + 2**
Upadacitinib Rinvoq	[redacted]		

Budsjettkonsekvenser

Det forventes ikke opptak av nye pasienter ved en eventuell innføring av Tremfya. Bruken vil være avhengig av plassering i anbefalingene.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom guselkumab blir besluttet innført av Beslutningsforum 30. august, kan legemiddelet tas i bruk til tilbudt pris fra 01.10.21.

Informasjon om refusjon av guselkumab (Tremfya) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Metodevurdering pågår

Skottland: Metodevurdering pågår, forventet publisering 09.09.21

England: Metodevurdering pågår, forventet publisering 30.06.21

Oppsummering

[redacted] Dersom Beslutningsforum beslutter å innføre Tremfya vil det kunne tas i bruk i eksisterende anbudskonkurranse LIS 2106b TNF BIO til tilbudt pris fra 01.10.2021.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Sivertsen
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	27.04.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.06.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.06.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	23.06.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	58 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 44 dager.	

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 123 – 2021 ID2020_073 Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_073 Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Fostemsavir (Rukobia) innføres ikke til behandling av multilegemiddel-resistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

2. Prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_073 Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2020_073 Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at fostemsavir (Rukobia) innføres ikke til behandling av multilegemiddel-resistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

Prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

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

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av fostemsavir (Rukobia) i henhold til bestilling *ID2020_073 Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for*, og preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline.

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

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

HIV-infeksjon er en kronisk livslang infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) som smitter seksuelt, ved blodsmitte og fra mor til barn. Viruset ødelegger de CD4-positive T-cellene som hjelper immunforsvaret med å bekjempe infeksjoner og infeksjonsrelaterte kreftformer. Sykdomsforløpet fører til en gradvis reduksjon i pasientenes nivå av CD4-positive T-celler og etter hvert utvikling av immunsvikt. Det er i hovedsak dårlig medikamentetterlevelse som er årsak til resistensutvikling. Ved multiresistent infeksjon har pasientene infeksjon som er resistent mot flere forskjellige virkestoffer eller virkestoffgrupper.

Alvorlighet og prognosetap

Med dagens antiretrovirale legemiddelbehandling har pasienten generelt gode prognoser, og noe nær tilnærmet normal forventet levetid. Ved multiresistent hiv-infeksjon har pasienten økt fare for behandlingssvikt, som i siste instans kan føre til immunsvikt og død. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, er multiresistent hiv-infeksjon svært lite utbredt i Norge. Omtrent 10 pasienter av de totalt ca. 4 500 som lever med hiv-diagnose i Norge kan være aktuelle for behandling med fostemsavir, og det tilkommer maksimalt 0–2 nye aktuelle pasienter hvert år. Fostemsavir vil benyttes som siste valg etter at maraviroq er benyttet og pasientgrunnlaget for bruk vil være mellom 5-10 pasienter.

Behandling med fostemsavir

Indikasjon

Fostemsavir, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indisert for behandling av voksne med multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

Virkningsmekanisme

Fostemsavir er en prodrug som hydrolyseres til den aktive komponenten, temsavir. Temsavir binder seg direkte til gp120-subenheten i hiv-1-membranglykoprotein gp160 og hemmer selektivt interaksjon mellom viruset og cellulær CD4-reseptor, slik at viruset hindres i å trenge inn i og infisere vertsceller.

Dosering

Anbefalt dose er 600 mg fostemsavir som depottabletter to ganger daglig.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene under behandling er diaré, hodepine, kvalme, utslett, magesmerter og oppkast. Den alvorligste bivirkningen er immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom som forekom hos til sammen 2 % av pasientene i randomisert og ikke-randomisert kohort.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

HIV-infeksjon krever livslang behandling med flere medikamenter, og behandlingen består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. I norske faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV anbefales det at alle pasienter med påvist HIV-infeksjon tilbys antiretroviral terapi (ART), uavhengig av antall CD4-positive celler. I henhold til retningslinjene velges et ART-regime bestående av en integrasehemmer i kombinasjon med to ulike nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere. Ved skifte av regime velges legemidler fra andre virkestoffgrupper, som ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere og proteasehemmere, sistnevnte i kombinasjon med en booster. Ved terapisvikt på grunn av resistensutvikling tas prøve til resistensbestemmelse og regime endres i henhold til resistensmønste, og valg av medikamenter med høy genetisk barriere benyttes. Tillegg av en opptakshemmer kan være aktuelt ved multiresistent HIV. Hittil er den eneste tilgjengelige

og offentlig finansierte opptakshemmeren maraviroc, et medikament som hemmer opptak av CCR5-tropisk virus.

Plassering av fostemsavir i behandlingstilbudet
Fostemsavir er det andre legemidlet på markedet i Norge som er spesifikt godkjent til behandling av pasienter med multiresistent hiv-infeksjon. Ibalizumab (Trogarzo) ved tilsvarende indikasjon ble metodevurdert i slutten av 2020, og ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum sitt møte den 31.05.2021. I henhold til godkjent indikasjon er fostemsavir kun aktuelt som et sistelinjealternativ for pasienter med multiresistent hiv-1-infeksjon hvor det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime. En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at fostemsavir + OBT[1] i klinisk praksis for disse pasientene ses som en siste utvei ettersom disse pasientene allerede har testet det meste av antivirale legemidler som finnes.

Effektdokumentasjon
Effekten av fostemsavir hos behandlingserfarne voksne pasienter med hiv-infeksjon er basert på data fra BRIGHTE-studien. Studien er en fase III, delvis randomisert, internasjonal, dobbeltblindet, placebokontrollert studie utført på 371 behandlingserfarne personer med multiresistent hiv-1 infeksjon. Studien bestod av to kohorter. Kohort 1 (randomisert kohort) omfattet pasienter med hiv-infeksjon som responderte på 1-2 antiretroviraler legemidler. Kohort 2 (ikke-randomisert kohort) bestod av pasienter med hiv-infeksjon uten gjenværende retrovirale legemidler tilgjengelig.

Studien viser at behandling med fostemsavir i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime kan gi rask og betydelig reduksjon i virusbelastning hos pasientene. Etter 8 dager hadde 68 % av pasientene i fostemsavir-gruppen mot 19 % i placebogruppen oppnådd reduksjon i virusmengde på ≥0,5 $\log_{10}$ kopier/ml fra baseline. 50 % av pasientene i fostemsavir-gruppen mot 12 % i placebo-gruppen hadde oppnådd en reduksjon i virusmengde på ≥1,0 $\log_{10}$ fra baseline.

I uke 96 hadde 163 av 272 (60 %) pasienter i den randomiserte kohorten oppnådd viral belastning <40 hiv RNA-kopier/ml, det samme hadde 37 av 99 pasienter (37 %) i den ikke-randomiserte kohorten. Disse resultatene kan tyde på at effekten ved behandling med fostemsavir holder seg stabil over tid og at en del av pasientene har langvarig effekt (inntil 96 uker). På den andre siden opplevde 63 (23 %) av 272 pasienter i randomisert kohort og 49 (49 %) av 99 i ikke-randomisert kohort virologisk svikt innen uke 96 i studien. 50 % av de undersøkte virusene hadde mutasjoner i nøkkelsteder som er assosiert med redusert mottakelighet for fostemsavir. Om ytterligere oppfølgingstid vil føre til at det dokumenteres økende grad av redusert følsomhet mot fostemsavir, og dermed potensielt avtagende behandlingseffekt, er ikke kjent.

En stor andel av pasientene falt fra i løpet av studieperioden på grunn av manglende data, og disse ble automatisk kategorisert som terapisvikt. Ettersom det er lite sannsynlig at alle hadde terapisvikt, kan trolig effekten av fostemsavir være litt bedre enn det som kom fram i studien.

I studien ble det observert en klar trend som indikerer at pasientene som var hardest rammet av hiv-infeksjon ved baseline hadde lavere sannsynlighet for å oppnå god virologisk respons.

Helseøkonomi
Pristilbud
GlaxoSmithKline AS har 16.7.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
092647	Rukobia 600 mg depottabletter, 60 stk	40973,00	[redacted]

[1] Optimalisert bakgrunnsterapi

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg to ganger daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Rukobia er om lag [redacted] NOK LIS-AUP**.** Rukobia benyttes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (ART), årskostnaden for peroralt ART-bakgrunnsregime med gjeldende avtaler om lag [redacted] NOK (LIS-AUP eks mva).

Kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser
Til orientering, ble det 31.5.2021 besluttet ikke å innføre ibalizumab (Trogarzo), infusjonsvæske, til samme bruksområde, i kombinasjon med et peroralt ART-bakgrunnsregime (ID2019_028), da prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte. Tilbudt årskostnad for behandling med Trogarzo var om lag [redacted] NOK LIS-AUP første år, og [redacted] NOK LIS-AUP påfølgende år, i tillegg kommer administrasjonskostnader til intravenøs infusjon på om lag [redacted] pr år.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom Beslutningsforum beslutter at Rukobia kan innføres på møte 27.9.2021, vil tilbudt pris gjelde fra 1.11.2021. Legemidlet vil komme i tillegg til annen behandling, og ikke inngå blant legemidlene som anses som faglig likeverdige i gjeldende anskaffelse

Informasjon om refusjon i andre land
Danmark og Sverige: ingen informasjon på medicinrådet.dk eller janusinfo.se

England (NICE/NHS): The topic was stopped after scoping, this means the topic will not proceed to a Technology Appraisal[2]

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

Multiresistent hiv-infeksjon er en alvorlig tilstand, som ubehandlet fører til immunsvikt og død. Slike tilfeller er imidlertid svært sjeldne i Norge ifølge kliniske eksperter. Den totale pasientpopulasjonen anslås til om lag 10 pasienter av de totalt ca. 4500 som lever med hiv-infeksjon i Norge i dag. Fostemsavir er godkjent til bruk ved multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

De foreliggende kliniske studiene viser at behandling med i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime kan gi rask og betydelig reduksjon i virusbelastning, men det er ikke alle pasienter som responderer på behandlingen og det er usikkert hvor lenge effekten varer blant de pasientene som opplever god virologisk respons initialt. I studien ble det observert en klar trend som indikerer at pasientene som var hardest rammet av hiv-infeksjon hadde lavere sannsynlighet for å oppnå god virologisk respons.

Årskostnaden til fostemsavir er beregnet til [redacted] NOK pr år LIS-AUP, og årlige budsjettkonsekvenser er beregnet til om lag [redacted] (LIS-AUP).

Fagdirektørene anbefaler at fostemsavir (Rukobia) ikke innføres til behandling av multilegemiddel-resistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

Prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

[2] https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10605

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapporthttps://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_073_Fostemsavir_Rukobia_multilegemiddelresistent%20hiv1%20komb%20antiretrovirale%20legemidler_subgruppe_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 10.08.2021

Sak til beslutning: ID2020_073: Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2020_073: Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.08.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat 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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_073 Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.08.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26.10.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	04.02.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	25.09.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	24.02.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	25.06.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	121 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 121 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	01.06.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.6.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.7.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	04.08.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	65 dager hvorav 36 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	04.08.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	10.08.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 4. august 2021

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

ID2020_073: Fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

Bakgrunn

Vi viser til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket av 26.6.2021. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av fostemsavir (Rukobia) til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for, og godkjent preparatomtale.

Legemiddelverket skriver:
Det er i hovedsak dårlig medikamentetterlevelse som er viktigste årsak til resistensutvikling. Ved multiresistent infeksjon har pasientene infeksjon som er resistent mot flere forskjellige virkestoffer eller virkestoffgrupper.

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med en tidligere metodevurdering for tilsvarende indikasjon, er multiresistent hiv-infeksjon svært lite utbredt i Norge. Omtrent 10 pasienter av de totalt ca. 4 500 som lever med hiv-diagnose i Norge kan være aktuelle for behandling med Rukobia, og det tilkommer maksimalt 0–2 nye aktuelle pasienter hvert år.

Den foreliggende kliniske studien viser at behandling med Rukobia i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime kan gi rask og betydelig reduksjon i virusbelastning hos pasienter med multiresistent hiv-1-infeksjon.
Resultater fra BRIGHTE antyder at effekten ved behandling med fostemsavir holder seg stabil over tid og at en del av pasientene har langvarig effekt (inntil 96 uker). Det var imidlertid ikke alle pasientene i studien som opplevde betydelig og langvarig effekt av behandlingen, og 63 (23 %) av 272 pasienter i randomisert kohort og 49 (49 %) av 99 i ikke-randomisert kohort i studien BRIGHTE opplevde virologisk svikt innen uke 96 av studien. Til sammen hadde 50 % (26/52) av virusene til pasientene som kunne vurderes med virologisk svikt i randomisert kohort behandlingsrelatert gp120 genotypiske substitusjoner på 4 nøkkelsteder som er assosiert med redusert mottakelighet for fostemsavir. Om ytterligere oppfølgingstid vil føre til at det dokumenteres økende grad av redusert følsomhet mot fostemsavir, og dermed potensielt avtagende behandlingseffekt, er ikke kjent.

Pristilbud

GlaxoSmithKline AS har 16.7.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
092647	Rukobia 600 mg depottabletter, 60 stk	40973,00	[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg to ganger daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Rukobia er om lag [redacted] NOK LIS-AUP**.** Rukobia benyttes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (ART), årskostnaden for peroralt ART-bakgrunnsregime med gjeldende avtaler om lag [redacted] NOK (LIS-AUP eks mva).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelkostnad for Rukobia er om lag [redacted] NOK pr år LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet av behandling med Rukobia, som tillegg til peroralt ART-bakgrunnsregime, er ikke vurdert. I oppsummeringen i rapporten skriver Legemiddelverket: «*En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at fostemsavir + OBT*[1] *i klinisk praksis for disse pasientene ses som en siste utvei ettersom disse pasientene allerede har testet det meste av antivirale legemidler som finnes.*»

Legemiddelverket skriver i rapporten avsnitt 1.4.4. at «… *mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er maraviroc (Celsentri)».*
Effekten av fostemsavir sammenlignet med effekten av maraviroc er ikke vurdert. Celsentri er indisert til behandlingserfarne voksne, ungdom og barn med påvist kun CCR5-tropisk HIV-1 i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Legemiddelkostnad for Celsentri er om lag 97 113 NOK pr år (maks-AUP). Ved behov for dobbel dosering, avhengig av interaksjoner med samtidig administrert annen antiretroviral behandling og andre legemidler, dobles kostnaden.

Til orientering, ble det 31.5.2021 besluttet å ikke innføre ibalizumab (Trogarzo), infusjonsvæske, til samme bruksområde, i kombinasjon med et peroralt ART-bakgrunnsregime (ID2019_028), da prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte. Tilbudt årskostnad for behandling med Trogarzo var om lag [redacted] NOK LIS-AUP første år, og [redacted] NOK LIS-AUP påfølgende år, i tillegg kommer administrasjonskostnader til intravenøs infusjon på om lag [redacted] pr år.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvens av en eventuell innføring av Rukobia er ikke vurdert.
Dersom 10 pasienter er aktuelle for behandling med tilbudt pris, er årlig legemiddelutgift for spesialisthelsetjenesten om lag [redacted] millioner NOK LIS-AUP for Rukobia.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Beslutningsforum beslutter at Rukobia kan innføres på møte 30.8.2021, vil tilbudt pris gjelde fra 1.10.2021. Legemidlet vil komme i tillegg til annen behandling, og ikke inngå blant legemidlene som anses som faglig likeverdige i gjeldende anskaffelse.

[1] Optimalisert bakgrunnsterapi

Informasjon om refusjon av fostemsavir (Rukobia) i andre land

Danmark og Sverige: ingen informasjon på medicinrådet.dk eller janusinfo.se

England (NICE/NHS): The topic was stopped after scoping, this means the topic will not proceed to a Technology Appraisal[2]

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har utført beregninger av legemiddelkostnad pr år med tilbudt LIS-AUP mottatt 16.7.2021, legemiddelkostnad er [redacted] NOK LIS-AUP pr pasient pr år.
Kostnadseffektivitet av behandling med Rukobia, som tillegg til peroralt ART-bakgrunnsregime, er ikke vurdert. Dersom Beslutningsforum beslutter at Rukobia kan innføres på møte 30.8.2021, vil tilbudt pris gjelde fra 1.10.2021.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	1.6.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.6.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.7.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	4.08.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	65 dager hvorav 36 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.	

[2] https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10605

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 124 – 2021 ID2020_014 Givosiran (Givlaari) for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_014 Givosiran (Givlaari) for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Givosiran (Givlaari) innføres ikke til behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

2. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av legemiddelet sammenlignet med dagens behandling i norsk klinisk praksis.

3. Prisen på legemidlet er for høy og må reduseres betydelig for at prioriteringskriteriene skal kunne innfris.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_014 Givosiran (Givlaari) for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2020_014 Givosiran (Givlaari) for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at givosiran (Givlaari) ikke innføres til behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av legemiddelet sammenlignet med dagens behandling i norsk klinisk praksis.

Prisen på legemidlet er for høy og må reduseres betydelig for at prioriteringskriteriene skal kunne innfris.

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

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering av givosiran (Givlaari). Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, konkludert med at det ikke er mulig å gjennomføre en kostnad-nytte vurdering i henhold til bestilling ID *ID2020_014 Givosiran (Givlaari) for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre* grunnet mangler i dagens effektdokumentasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Alnylam (leverandør).

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Alnylam har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner effekt og kostnader av givosiran mot standard støttebehandling. En gjennomgang av saken viser at det er åpenbart at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt med dagens prisnivå (maksimal AUP) for givosiran.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Akutt hepatisk porfyri (AHP) er en gruppe sjeldne, arvelige sykdommer. Tilstanden skyldes opphopning av mellomprodukter (porfyriner) fra produksjonen av hem, en jernforbindelse som gjør at hemoglobin kan ta opp og frigi oksygen. Det er beskrevet flere ulike former for akutt porfyrisykdom, hvorav akutt intermitterende porfyri (AIP) er den hyppigst forekommende formen i Norge. Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en sjelden og arvelig metabolsk sykdom som fører til opphopning av aminolevulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PGB) i kroppen. Alle symptomene ved AIP kan forklares av en nerveaffeksjon. I de fleste tilfellene (ca. 80-90 %) vil det ikke oppstå kliniske symptomer, og tilstanden kalles da latent AIP. Ved utløst sykdom er det mest vanlig å oppleve ett til tre kraftige anfall i løpet av livet, og ellers er man frisk. Symptomer på et akutt anfall er bl.a. sterke magesmerter, smerter i rygg og armer, psykiske symptomer og krampeanfall, samt muskelsvakhet, lammelser og elektrolytt-forstyrrelser.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad, men alvorlige anfall krever sykehusinnleggelse og kan gi svært alvorlige komplikasjoner.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er registrert rundt 360 personer med AIP i Norge, men tilstanden er trolig underdiagnostisert da ikke alle får symptomer.

Behandling med givosiran

Indikasjon

Givosiran er indisert for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Virkningsmekanisme

Givosiran er laget av det genetiske materialet siRNA (small interfering RNA), og påvirker produksjon av et enzym som er involvert tidlig i produksjonen av hem. Ved å blokkere dette tidlige trinnet av hemproduksjon hos pasienter med AIP, vil givosiran hindre de neste trinnene som produserer substanser som hoper seg opp i kroppen og forårsaker symptomer ved AIP.

Dosering

Anbefalt dose av givosiran er 2,5 mg/kg én gang per måned, administrert ved subkutan injeksjon.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Behandling av akutt porfyri består av forebyggende behandling i form av å unngå utløsende faktorer, behandling av forstyrrelsene i hem-biosyntesen og symptomatisk behandling av smerter og andre symptomer. For å kupere et begynnende anfall anbefales det at pasienten jevnlig inntar en økt mengde sukker. Ved alvorlige anfall er sykehusinnleggelse indisert og pasientene får glukose intravenøst. Ved dårlig respons, forverring eller nevrologiske utfall brukes Normosang som inneholder humant hemin [1] for å nedjustere den overbelastede hem-biosyntesen. I tillegg gis symptomatisk behandling i form av blant annet smertelindring og antiemetika.

---

[1] Forskjell på hem og hemin er om det tilhørende jernionet er hhv. toverdig eller oksidert til treverdig jern. https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansesenter-for-porfyrisykdommer-napos/aip-akutt-intermitterende-porfyri#mer-informasjon-om-biokjemiske-forhold-ved-porfyrisykdommer

Effektdokumentasjon
ENVISION, hovedstudien som ligger til grunn for relativ effekt, sammenlignet givosiran mot placebo. Dette var en dobbeltblindet, randomisert fase 3-studie som inkluderte 94 pasienter med akutt hepatisk porfyri (AHP), hvorav 89 pasienter med AIP. Det primære utfallsmålet, gjennomsnittlig årlig kompositt anfallsrate, ble redusert med 74 % i givosiran-gruppen etter 6 måneder behandling. Legemiddelverket påpeker at selv om studieresultatet ser lovende ut, er det pga. studieprotokollen, knyttet en del usikkerhet til dataene. Studien var designet slik at en del pasienter i placebogruppen ble underbehandlet fordi de måtte slutte på hemin profylakse før studiestart. Median historisk årlig anfallsrate var 8 (IQR[4] 4 - 16) for pasientene som ble inkludert i studien, mens median årlig anfallsrate for placebogruppen økte til 10,7 (IQR 2,2 – 26,1) i studieperioden.

Med ENVISION som hovedgrunnlag, har Alnylam levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner effekt og kostnader av givosiran mot placebo. Etter kontakt med kliniske eksperter, er det avdekket at relevant komparator i denne metodevurderingen er hemin profylakse, og ikke placebo.

Legemiddelverkets vurdering
Hovedbegrunnelsen for at Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering er mangel på dokumentasjon på relativ effekt. Innsendt data over relativ effekt, er basert på resultater fra ENVISION. Under følger en kort punktvis oppsummering på hvorfor data fra ENVISION ikke er relevant i denne saken:

- Komparator i ENVISION var placebo (standard støttebehandling), mens riktig komparator i norsk klinisk praksis er hemin profylakse.
- Det er ikke mulig å gjennomføre en indirekte sammenligning mot relevant komparator i norsk klinisk praksis pga. få studier med lav kvalitet for hemin profylakse.
- Pasientpopulasjonen i ENVISION hadde mange flere anfall og er ikke direkte sammenlignbar med norske pasienter.
- Pasientene i ENVISION måtte slutte på hemin profylakse (inklusjonskriterium) før studiestart, noe som kan:
    - påvirke overførbarheten av relativ effekt i studien til norsk klinisk praksis **.**
    - overestimere studieresultatene og relativ effekt av givosiran pga. underbehandling i placeboarmen.

Legemiddelverket konkluderer med at effektdata fra ENVISION-studien ikke kan brukes som parameterverdier i den helseøkonomiske modellen for å vurdere kostnadseffektivitet av givosiran i norsk klinisk praksis. Dette baserer seg på to hovedkonklusjoner:
1. Data for relativ effekt og sikkerhet mellom givosiran og hemin profylakse er ikke tilgjengelig, verken gjennom en direkte- eller indirekte sammenligning.
2. Pga. store feil og mangler i innsendt modell, kan den ikke brukes for å vurdere kostnadseffektiviteten til givosiran selv om nye og relevante studiedata skulle dukke opp. Legemiddelverket er for øvrig ikke kjent med at slike studier er pågående eller underveis.

Helseøkonomi
Kostnader
Avhengig av kroppsvekten til pasienten, er årlige behandlingskostnader med givosiran (maksimal AUP inkl. mva.) estimert til 7 485 012 eller 14 970 024 per pasient. Doseringen er basert på faktisk kroppsvekt, men fordi det ikke antas at det er mulig å dele hetteglass, er doseringen inndelt etter antall enheter man trenger basert på kroppsvekten til pasienten.

Pristilbud
Alnylam har 9.6.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser med tilknyttede vilkår ytterligere beskrevet 3.7.2021:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
452892	Givlaari, s.c. inj 189 mg/ml, 1 stk	623 751,00	[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP for en pasient som veier ≤ 75 kg. Kostnaden dobles ved økt vekt. Månedskostnaden er beregnet med dosering 2,5 mg/kg én gang per måned, administrert ved subkutan injeksjon i henhold til SPC. Årskostnaden for Givlaari er om lag [redacted] NOK LIS-AUP for en pasient ≤ 75 kg. Ifølge metodevurderingen har om lag halvparten av pasientene en kroppsvekt >75 kg og må dermed benytte to hetteglass av givosiran per måned.

Kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser
Legemiddelverket skriver at det er estimert at 5-15 pasienter er aktuelle for behandling med givosiran, der om lag halvparten har en kroppsvekt >75 kg. Dette gir en budsjettkonsekvens i et intervall på mellom 44 910 000 – 134 730 000 NOK (maks AUP) i året. Det er ikke utført nye beregninger med tilbudt rabattert pris.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Ingen betydning for pågående eller planlagte anskaffelser.

Informasjon om refusjon i andre land
Danmark: Forventet dato for Medicinrådets anbefaling er ikke fastlagt
Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Givlaari vid behandling av akut hepatisk porfyri (11.3.2021)
England (NICE/NHS): under vurdering.

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

Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en sjelden og arvelig metabolsk sykdom. Ved utløst sykdom er det mest vanlig å oppleve ett til tre kraftige anfall i løpet av livet, og ellers er man frisk. Legemiddelverket har ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad, men alvorlige anfall krever sykehusinnleggelse og kan gi svært alvorlige komplikasjoner. Det er registrert rundt 360 personer med AIP i Norge, men tilstanden er trolig underdiagnostisert da ikke alle får symptomer.

Givosiran er indisert for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

ENVISION, hovedstudien som ligger til grunn for relativ effekt, er en randomisert, dobbelt blindet fase 3-studie som sammenlignet givosiran mot placebo. Kliniske eksperter mener relevant komparator i denne metodevurderingen er hemin profylakse. Det foreligger ikke data for relativ effekt og sikkerhet mellom givosiran og hemin profylakse, verken gjennom en direkte- eller indirekte sammenligning. Legemiddelverket påpeker at det på grunn av store feil og mangler i innsendt modell, kan modellen ikke brukes for å vurdere kostnadseffektiviteten til givosiran selv om nye og relevante studiedata skulle dukke opp.

Fagdirektørene anbefaler at givosiran (Givlaari) ikke innføres til behandling av akutt intermitterende porfyri (AIP).

Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av dette legemiddelet, og prisen på legemidlet er for høy. Prisen må reduseres betydelig for at prioriteringskriteriene skal kunne innfris.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport
   https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_014_Givosiran_Givlaari_til%20behandling%20av%20akutt%20hepatisk%20porfyri%20fra%2012%20%C3%A5r%20og%20oppover%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 30.08.2021

Sak til beslutning: ID2020_014 Givosiran (Givlaari) som behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2020_014 Givosiran (Givlaari) som behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 30.08.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat 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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_014 Givosiran (Givlaari) som behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.02.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	30.03.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	02.03.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30.03.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14.07.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	03.06.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	324 dager hvorav 21 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 303 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	22.4.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.4.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	3.7.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.8.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	121 dager hvorav 68 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 53 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	20.08.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	30.08.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 20. august 2021

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

ID2020_014: Givosiran (Givlaari) som behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets rapport av 12-4-2021. Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, konkludert med at det ikke er mulig å gjennomføre en kostnad-nytte vurdering (løp C) ut fra dagens effektdokumentasjon. Det er dermed gjort en forenklet vurdering av Givosiran (Givlaari) - Genterapi som behandling av akutt intermitterende porfyri (AIP).

Givlaari er indisert for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.
Legemiddelverket skriver at det er estimert at 5-15 pasienter er aktuelle for behandling med givosiran.
Legemiddelverket mener at relevant komparator i denne metodevurderingen er hemin profylakse.

Pristilbud

Alnylam har 9.6.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser med tilknyttede vilkår ytterligere beskrevet 3.7.2021:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
452892	Givlaari, s.c. inj 189 mg/ml, 1 stk	623 751,00	[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP for en pasient som veier ≤ 75,6 kg. Kostnaden dobles ved økt vekt. Månedskostnaden er beregnet med dosering 2,5 mg/kg én gang per måned, administrert ved subkutan injeksjon i henhold til SPC. Årskostnaden for Givlaari er om lag [redacted] NOK LIS-AUP for en pasient ≤ 75,6 kg. Ifølge metodevurderingen har om lag halvparten av pasientene en kroppsvekt >75 kg og behøver dermed to hetteglass av givosiran per måned.

Leverandøren har knyttet noen vilkår til tilbudet, som er å betrakte som et forslag til alternativ avtale:

[redacted]

[redacted]

En alternativ avtale kan være hensiktsmessig, men Sykehusinnkjøp anbefaler ikke å gå videre med forslaget i den aktuelle saken, da ett av kriteriene for å inngå avtale er at alle vilkår i avtalen skal være i tråd med prioriteringskriteriene.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket skriver at *Imidlertid er det vist at gitt dagens pris for givosiran, vil innføring av metoden mest sannsynlig ligge langt over betalingsvilligheten.* Utfra rapporten fremkommer at merkostnad per QALY kan være 140 – 320 millioner NOK avhengig av baseline vekt.

Det er ikke utført nye beregninger.

Til orientering er årskostnaden for Givlaari om lag [redacted] NOK (tilbudt LIS-AUP eks mva) for en pasient ≤ 75,6 kg. For pasientene med kroppsvekt >75 kg doble kostnaden.

Legemiddelverket oppgir at årlig kostnad ved profylaktisk behandling med hemin (Normasang) er 157 046 – 314 091 NOK (Maks AUP ekskl. mva.) med dosering hhv hver 14. dag og hver 7. dag..

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at det er estimert at 5-15 pasienter er aktuelle for behandling med givosiran, der om lag halvparten har en kroppsvekt >75 kg. Dette gir en budsjettkonsekvens i et intervall på mellom 44 910 000 – 134 730 000 NOK i året. Det er ikke utført nye beregninger.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Ingen betydning for pågående eller planlagte anskaffelser.

Informasjon om refusjon av givosiran (Givlaari) i andre land

Danmark: Forventet dato for Medicinrådets anbefaling er endnu ikke fastlagt[1]

Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Givlaari vid behandling av akut hepatisk porfyri (11.3.2021)[2]

England (NICE/NHS): under vurdering[3].

Oppsummering

Alnylam har tilbudt en rabattert LIS-pris for Givlaari, likevel er behandling med Givlari meget kostbar. Alnylam har foreslått noen vilkår i en alternativ avtale, som ikke vurderes som relevante for å kunne innføre Givlari innenfor rammen av prioriteringskriteriene.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	22.4.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.4.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	3.7.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.8.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	121 dager hvorav 68 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 53 dager.	

[1] https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/givosiran-givlaari-akut-hepatisk-porfyri

[2] https://janusinfo.se/download/18.58ebe4cf177db4bae7ed21ef/1615474587931/Givlaari-(givosiran)-210311.pdf

[3] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10035

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 125 – 2021 ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Katridekakog (NovoThirteen) innføres til behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at katridekakog (NovoThirteen) innføres til behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn
Sykehusinnkjøp HF har utarbeidet prisnotat i henhold til bestilling som opprinnelig lød: *ID2020_027 katridekakog (NovoThirteen) til behandling av blødningsepisoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet.* Bestillingen er endret i tråd med den godkjente indikasjonsutvidelsen av 27.8.2020: *Behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse.*

Prisnotatet fra Sykehusinnkjøp tar utgangspunkt i metodevarsel 27.3.2020[1], og pristilbud fra Novo Nordisk A/S.

[1] ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) (Metodevarsel).pdf (nyemetoder.no)

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

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

Fra metodevarselet

Om sykdommen og behandlingen

Medfødt Faktor XIII-mangel er en sjelden, arvelig sykdom som rammer omtrent 1 av 2 millioner mennesker. Det antas at kun få pasienter vil være aktuelle for behandling med katridekakog i Norge.

Katridekakog er en rekombinant koagulasjonsfaktor XIII (FXIII) A-subenhet, strukturelt identisk med den humane FXIII A-subenheten. Faktor XIII (FXIII), også kalt fibrin stabiliseringsfaktor (FSF), er en koagulasjonsfaktor (transglutaminase) som finnes i plasma, trombocytter og monocytter, så vel som i forskjellige vev (placenta, uterus og prostata). Sykdommen kan manifestere seg i alle aldersgrupper, men diagnosen stilles ofte i spedbarnsalder.

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for FXIII-mangel i Norge. Målet med behandling av FXIII-mangel er å forebygge alvorlige blødninger, som f.eks. intrakranielle blødninger, stanse pågående akutte blødninger eller gjennombruddsblødninger, og på sikt forebygge komplikasjoner som følge av slike blødninger. Behandlingen blir gitt som substitusjonsbehandling ved intravenøs tilførsel av FXIII i form av FXIII-konsentrater som kan være rekombinant framstilt eller plasmaderivert. Legemiddelet katridekakog (NovoThirteen) er et rekombinant alternativ til plasmaderivert Faktor XIII-konsentrat (Cluvot) som benyttes i dag. Det er viktig å merke seg at NovoThirteen ikke er effektiv dersom den brukes til profylaktisk behandling av blødning hos pasienter med medfødt mangel på FXIII B-subenhet, ettersom mangel på FXIII B-subenhet er forbundet med en sterkt redusert halveringstid av den administrerte farmakologisk aktive A-subenheten. Subenhet-mangel hos pasienter bør forut for behandling bestemmes ved egnede diagnostiske prosedyrer. Alternativt kan ferskfrosset, virusinaktivert plasma benyttes for å behandle blødninger dersom FXIII-konsentrat ikke er tilgjengelig.

Behandling med katridekakog (NovoThirteen)

Indikasjon

1. Langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet.
2. Ny indikasjon fra 27.8.2020. Behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse.

NovoThirteen kan brukes til alle aldersgrupper.

Dosering

Voksne og barn ≥24 kg: Profylakse: Anbefalt dose for profylaktisk behandling er 35 IE pr. kg kroppsvekt 1 gang pr. måned (hver 28. dag ± 2 dager), administrert som intravenøs bolusinjeksjon.
Behandling av blødninger: Dersom gjennombruddsblødning oppstår under regelmessig profylakse, anbefales det å behandle med enkeltdose 35 IE pr. kg kroppsvekt, gitt som intravenøs bolusinjeksjon. Ved blødning hos pasient som ikke får regelmessig profylakse, kan enkeltdose 35 IE pr. kg kroppsvekt gis som intravenøs bolusinjeksjon etter behandlende leges vurdering for å kontrollere blødningen.

Bivirkninger

Vanligst rapporterte bivirkning er hodepine. Andre bivirkninger er forsterket nøytropeni, leukopeni, smerter på injeksjonsstedet, smerter i ekstremitetene.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen for NovoThirteen.

Pristilbud
Novo Nordisk A/S har 14.4.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
449823	NovoThirteen, pulver og væske til injeksjonsvæske 2500IE	211 389,6	[redacted]

Dette tilsvarer en kostnad pr behandling på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Kostnad er beregnet med enkeltdose på 35 IE per kg kroppsvekt i henhold til SPC. Én pakning inneholder tilstrekkelig mengde legemiddel til behandling av en pasient som veier opptil om lag 71 kg.

Kostnader
Sykehusinnkjøp har sammenlignet legemiddelkostnader for rekombinant og plasmaderivert faktor XIII, henholdsvis katridekakog (NovoThirteen) og human koagulasjonsfaktor XIII (Cluvot):

Pris	Kostnad per behandling pr pasient opptil 71 kg	Kostnad per behandling pr pasient opptil 75 kg
koagulasjonsfaktor XIII (human) (Cluvot)*	58 215,20 NOK	58 215,20 NOK
katridekakog (NovoThirteen)	[redacted]	[redacted]

*Det er ingen LIS-pris for Cluvot, prisen som er benyttet er gjeldende maks AUP pr 19.4.2021: 24232.20 NOK pr 1250 IU (varenummer 453809) og 4875,40 NOK pr 250 IU (varenummer 539484)

Kostnaden ved behandling med plasmaderivert koagulasjonsfaktor XIII (human) (Cluvot) er avhengig av pasientvekt og tilgjengelige pakningsstørrelser, og varierer dermed betydelig. [redacted].

Data fra Farmastat viser at katridekakog (NovoThirteen) ikke har omsetning i Norge pr i dag.

Budsjettkonsekvenser
Det antas at kun få pasienter vil være aktuelle for behandling med katridekakog, og dermed at en eventuell innføring ikke vil medføre nevneverdige budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Legemiddelet er inkludert i anskaffelsen LIS 1912 blodkoagulasjons faktorer som er satt opp pr ATC-gruppe, men er ikke rangert. FXIII i form av rekombinant framstilt (NovoThirteen) og plasmaderivert er dermed plassert i ulike grupper. All bruk av FXIII er i dag i form av plasmaderivert FXIII. Fremtidige anskaffelser vil kunne rangere rekombinant og humantderivert FXIII, men dette er foreløpig ikke vurdert.

Informasjon om refusjon av Katridekakog (NovoThirteen) i andre land
Sverige: Ingen informasjon om aktuell indikasjonsutvidelse. TLV har besluttet 29.4.2013[2], angående langtidsprofylakse, at « NovoThirteen inte ska vara subventionerat och inte ingå i högkostnadsskyddet.»
Danmark: ingen informasjon på Medicinrådet sin nettside
England: ingen informasjon på NICE sin nettside

Oppsummering
NovoThirteen fikk markedsføringstillatelse 02.03.2012 for indikasjonen: *Langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet*, men er ikke metode-

[2] https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2013-06-24

vurdert for denne indikasjonen. Legemiddelet er tatt inn i LIS-anbudet under blodkoagulasjons-faktorer (LIS 1912), men har ingen omsetning siste år[3]. [redacted].

Vurdering fra fagdirektørene

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

Medfødt FXIII-mangel er en sjelden, arvelig sykdom som rammer omtrent 1 av 2 millioner mennesker. Legemiddelet katridekakog (NovoThirteen) er et rekombinant alternativ til plasmaderivert Faktor XIII-konsentrat (Cluvot) som benyttes i dag.

Katridekakog har hatt MT for indikasjonen langtidsprofylakse *mot blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet* fra 2012 og er inkludert i anskaffelsen LIS 1912 blodkoagulasjons faktorer, men er ikke rangert og har ingen omsetning siste år. Det antas at få pasienter vil være aktuelle for behandling med katridekakog i Norge.
[redacted]

Fagdirektørene anbefaler at katridekakog (NovoThirteen) innføres til behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg prisnotat
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til metodevarselet https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_027%20Katridekakog%20(NovoThirteen)%20(Metodevarsel).pdf

[3] Kilde Farmastat, 02082021

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 30.08.2021

Sak til beslutning: ID2020_027: Katridekakog (NovoThirteen) Behandling av blødningsepisoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2020_027: Katridekakog (NovoThirteen) Behandling av blødningsepisoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 27.08.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av blødningsepisoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	26.03.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25.05.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	09.02.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	14.04.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.08.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	453 dager hvorav 65 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 388 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	23.08.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	30.08.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 20. august 2021

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

ID2020_027: Katridekakog (NovoThirteen) Behandling av blødningsepisoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet

Bakgrunn

Vi viser til Bestillerforum RHF (25.05.2020) hvor det ble besluttet at et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Saken sendes så til Beslutningsforum for nye metoder. Vi viser til metodevarsel av 27.3.2020[1].

Fra før har katridekakog (Novothirteen) indikasjonen: Langtids profylaktisk behandling av blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet. NovoThirteen kan brukes til alle aldersgrupper.
Den aktuelle metoden er en indikasjonsutvidelse. Indikasjonsutvidelsen er godkjent med følgende tekst (uthevet):

> Langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet.
> **Behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse.**
> NovoThirteen kan brukes til alle aldersgrupper

Sykehusinnkjøp gjør oppmersom på ulikhetene i godkjent indikasjon sammenlignet med bestilt indikasjon i Bestillerforum. Sykehusinnkjøp har ikke gjort grundige vurderinger av om dette har betydning for Legemiddelverkets vurderinger i metodevarselet.

Vi viser til metodevarselet:
Katridekakog er en rekombinant koagulasjonsfaktor XIII (FXIII) A-subenhet, strukturelt identisk med den humane FXIII A-subenheten [A2]. Faktor XIII (FXIII), også kalt fibrin stabiliseringsfaktor (FSF), er en koagulasjonsfaktor (transglutaminase) som finnes i plasma, trombocytter og monocytter, så vel som i forskjellige vev (placenta, uterus og prostata). Medfødt FXIII-mangel er en sjelden, arvelig sykdom som rammer omtrent 1 av 2 millioner mennesker. Det antas at kun få pasienter vil være aktuelle for den aktuelle metoden.

---

1 https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_027%20Katridekakog%20(NovoThirteen)%20(Metodevarsel).pdf

Målsetningen for behandling av FXIII-mangel er å forebygge alvorlige blødninger, som f.eks. intrakranielle blødninger (profylaktisk behandling), stanse pågående akutte blødninger eller gjennombruddsblødninger (behandling ved behov), og på sikt forebygge komplikasjoner som følge av slike blødninger. Behandlingen blir gitt som substitusjonsbehandling; intravenøs tilførsel av FXIII i form av FXIII-konsentrater, som kan være rekombinant framstilt (rFXIII A-subenhet; NovoThirteen) eller plasmaderivert (renset fra humant plasma) (Cluvot).

Katridekakog (NovoThirteen) er fra før inkludert i LIS-anskaffelsen Blodkoagulasjonsfaktorer, men er ikke rangert.

Pristilbud

Novo Nordisk A/S har 14.4.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
449823	NovoThirteen, pulver og væske til injeksjonsvæske 2500IE	211 389,6	[redacted]

Dette tilsvarer en kostnad pr behandling på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Kostnad er beregnet med dosering dersom blødning oppstår, med enkeltdose på 35 IE per kg kroppsvekt i henhold til SPC. Én pakning tilsvarer tilstrekkelig mengde legemiddel for en pasient som veier opptil om lag 71kg.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har sammenlignet legemiddelkostnader for rekombinant og plasmaderivert faktor XIII, henholdsvis katridekakog (NovoThirteen) og Koagulasjonsfaktor Xlll (human) (Cluvot)

Pris	Kostnad per behandling pasient 71 kg	Kostnad per behandling pasient 75 kg
Koagulasjonsfaktor Xlll (human) (Cluvot)*	58 215,20 NOK	58 215,20 NOK
katridekakog (NovoThirteen)	[redacted]	

*Det er ingen LIS-pris for Cluvot, prisen som er benyttet er gjeldende maks AUP pr 19.4.2021:
24232.20 NOK pr 1250 IU (varenummer 453809) og 4875,40 NOK pr 250 IU (varenummer 539484)

Kostnaden ved behandling med plasmaderivert koagulasjonsfaktor Xlll (human) (Cluvot) er avhengig av pasientvekt og tilgjengelige pakningsstørrelser, og varierer dermed betydelig.

[redacted] Data fra Farmastat viser at katridekakog (NovoThirteen) ikke har omsetning pr i dag.

Budsjettkonsekvenser

Metodevarselet beskriver at medfødt FXIII-mangel er en sjelden, arvelig sykdom som rammer omtrent 1 av 2 millioner mennesker. Legemiddelverket skriver videre «Vi kjenner ikke til forekomst av sykdommen totalt sett i Norge, og det er følgelig uklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden, men det antas å være snakk om kun få pasienter.»

Sykehusinnkjøp antar dermed at en eventuell innføring ikke vil medføre nevneverdige budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet er inkludert i anskaffelsen LIS 1912 blodkoagulasjons faktorer som er satt opp pr ATC-gruppe. FXIII i form av rekombinant framstilt (rFXIII A-subenhet; NovoThirteen) og plasmaderivert (renset fra humant plasma) er dermed plassert i ulike grupper. All bruk av FXIII er i dag i form av plasmaderivert FXIII. Videre anskaffelse vil kunne rangere rekombinant og humantderivert FXIII, men dette er hittil ikke vurdert.

Informasjon om refusjon av Katridekakog (NovoThirteen) i andre land

Sverige: Ingen informasjon om aktuell indikasjonsutvidelse. TLV har besluttet 29.4.2013[2], angående langtidsprofylakse, at « NovoThirteen inte ska vara subventionerat och inte ingå i högkostnadsskyddet.»
Danmark: ingen informasjon på Medicinrådet sin nettside
England: ingen informasjon på NICE sin nettside

Oppsummering

NovoThirteen ble markedsført i september 2013, katridekakog er imidlertid ikke metodevurdert. Legemidlet er tatt inn i LIS-anbudet over blodkoagulasjonsfaktorer (LIS 1912), men har ingen omsetning siste år[3]. [redacted]

Legemiddelet Katridekakog (NovoThirteen) er et rekombinant alternativ til plasmaderivert Faktor XIII-konsentrat (Cluvot) som benyttes i dag. Kostnadene ved de to FXIII-konsentratene varierer, i henhold til preparatomtalen, med pasientens vekt. [redacted]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket		Prisnotat bestilt 25.05.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	9.2.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	14.4.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.8.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	453 dager hvorav 65 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 388 dager.	

[2] https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2013-06-24-vi-beslutar-att-novothirteen-inte-ska-inga-i-hogkostnadsskyddet.html
[3] Kilde Farmastat, 02082021

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 126 – 2021 ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – Revurdering.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Lomitapid (Lojuxta) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – Revurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at lomitapid (Lojuxta) ikke innføres til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

Bakgrunn
Det vises til beslutning i Bestillerforum 19.11.2018, sak 179-18, ID2018_115, der Bestillerforum ber Sykehusinnkjøp utarbeide et prisnotat for lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Notatet ble behandlet i Bestillerforum 18.3.2019, Sak 45-19, der Bestillerforum besluttet at det ikke skal bestilles en metodevurdering.

Det vises videre til beslutning i Bestillerforum 17.6.2019, der Bestillerforum ber Sykehusinnkjøp utarbeide et oppdatert prisnotat som inkluderer estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Beslutningsforum tok den 30.03.2020 i sak 28-2020 følgende beslutning:
1. *Lomitapid (Lojuxta®)* innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Saken ble etter nytt pristilbud behandlet i Beslutningsforum den 22.06.2020 i sak 64-2020. I denne saken ble også kostnader til aferesebehandling belyst. Beslutningsforum opprettholdt beslutningen fra sak 28-2020.

Det er ikke gjennomført metodevurdering for denne metoden. Beslutningen ble tatt på bakgrunn av ulike innspill til Bestillerforum og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Amryt Pharmaceuticals DAC har 20.07.2021 etter prisforhandling gitt et nytt pristilbud.

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

Om sykdommen

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) er en svært sjelden, arvelig tilstand med autosomal dominant arvegang. Tilstanden fører til opphevet eller sterkt nedsatt funksjon av LDL-reseptor på levercellene. LDL-reseptor fjerner LDL-kolesterol fra blodet. Ved ubehandlet HoFH vil kolesterolverdiene hos disse pasientene være meget høye (15-30 mmol/L), typisk cirka fire ganger så høyt kolesterolnivå som normalt. Hjerte-karsykdom kan utvikle seg allerede i barnealder, og død kan eventuelt inntreffe før 20-årsalder.

Finansieringsansvar

Lojuxta var tidligere finansiert av folketrygden. Helse – og omsorgsdepartementet (HOD) besluttet i 2016 at det ikke skulle ytes individuell stønad til Lojuxta før en metodevurdering er gjennomført. Finansiering av Lojuxta ble overført til RHF-ene fra 01.02.2019. [redacted]

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra kliniker ved Lipidklinikken, OUS om at det per juli 2018 er 12 pasienter med HoFH i Norge, og at fire (muligens fem) av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med lomitapide.

Behandling med Lojuxta

Indikasjon

Lojuxta er indisert som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-aferese hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Genetisk bekreftelse av HoFH bør innhentes når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolesterolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreoidisme) må utelukkes.

Virkningsmekanisme

Lomitapid er en selektiv hemmer av mikrosomalt transportprotein (MTP), et intracellulært lipidtransportprotein som finnes inne i det endoplasmatiske retikulum, og som sørger for binding og transportering av forskjellige lipidmolekyler mellom membraner. Hemming av MTP reduserer lipoproteindannelsen og de sirkulerende konsentrasjoner av lipoproteintransporterende lipider, inkludert kolesterol og triglyserider.

Dosering

Behandling bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av lipidforstyrrelser.

Medikamentet finnes i kapsler med ulik dosering, og tas en gang daglig, ved sengetid. Anbefalt startdose er 5 mg daglig. Dosen økes gradvis over uker for å minimere forekomst og alvorlighetsgrad av gastrointestinale bivirkninger og forhøyede aminotransferasenivåer. Behandlingen med lomitapid er livslang.

Bivirkninger
Alvorligste bivirkning under behandling er avvikende leveraminotransferaser. Vanligst rapportert er gastrointestinale effekter, noen ganger av alvorlig karakter. De er sett hyppigere under fasen med doseeskalering, og reduseres straks pasienten er etablert på høyeste tolererte lomitapid-dose.

Behandling i norsk klinisk praksis
Dagens behandling består av livsstilstiltak, lipidsenkende midler som statiner (blåresept), ezetimibe (blåresept), gallesyrebindere (RHF), PCSK9 hemmer (RHF, individuell refusjon) og LDL-aferese, en prosedyre som ligner dialyse. Selv ved bruk av disse lipidsenkende midler og ukentlig aferese, vil få pasienter nå behandlingsmål. Produsenten skriver at dagens standardbehandling har begrenset effekt hos denne pasientgruppen (50% når ikke behandlingsmål).

Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få HoFH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Med Lojuxta som supplerende behandling vil man kunne oppnå anbefalt behandlingsmål, og dermed redusere behovet for PCSK9-hemmer og LDL-aferese.

Nytt pristilbud av 20.07.2021– Ny vurdering

Amryt Pharmaceuticals DAC har 20.07.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
484855	Lojuxta kapsel 5 mg, 28stk	245 497,2	[redacted]
144665	Lojuxta kapsel 10 mg, 28stk	245 497,2	[redacted]
077346	Lojuxta kapsel 20 mg, 28stk	245 497,2	[redacted]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 kapsel daglig i henhold til SPC, dersom det må kombineres to tabletter for å administrere forskrevet mengde, dobles kostnadene. Årskostnaden for Lojuxta er beregnet til om lag [redacted] NOK LIS-AUP med dosering 1 kapsel daglig.

Kostnadseffektivitet
Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få pasientene med homozygote familiær hyperkolesteroelmi uten tilstrekkelig LDL reseptor rest-funksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Per i dag dreier det seg om opptil 6 nye brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet begrenses ytterligere. Kliniker Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med, viser til at behandling med Lojuxta kan være aktuell for pasienter som ikke tolererer- eller ikke har tilstrekkelig effekt av aferese, og vil også kunne være et behandlingsalternativ etter andre kolesterolsenkende legemidler og aferese.

Hittil er det benyttet lave doser lomitapid, men dersom det blir mer erfaring med legemidlet, og det kan benyttes til flere pasienter kan det være aktuelt med høyere doser, eksempelvis 40 mg. Leverandøren har markedsføringstillatelse også for høyere styrker, men har kun markedsført de laveste styrkene i Norge.

I sak 064-2020 i Beslutningsforum var også kostnader til afarese belyst. Årskostnaden for aferese er beregnet til om lag 555 000 NOK (705 000 NOK dersom én tapt arbeidsdag/skoledag pr uke hensyntas). Estimat av kostnader til aferese er ikke oppdatert etter beslutningen i sak 064-2020.
Årskostnaden for Lojuxta er til sammenligning om lag [redacted] NOK LIS-AUP, uten tilbudt rabatt om lag 3 200 231 NOK. Tilbudt årskostnad ved forrige beslutning var beregnet til [redacted] NOK LIS-AUP. Dersom det er behov for å dosere med styrker som ikke er markedsført, som for eksempel 15 mg, endres årskostnadene. I eksemplet med 15 mg innebærer dette en dobling av kostnadene.

[redacted]
Det er ikke gjort en kost-nytte vurdering for lomitapid, [redacted].

Budsjettkonsekvenser
Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnaden ved å introdusere behandlingen. Det er ikke fratrukket kostnader fra annen behandling som eventuelt får redusert omfang.

Dersom lomitapid (Lojuxta) innføres til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (dvs. aferese skal være forsøkt først) er det tidligere anslått at behandlingen er aktuell for 2 pasienter i tillegg til den ene som benytter Lojuxta i dag. Legemiddelkostnad pr år med den tilbudte prisen vil være om lag [redacted] millioner NOK for 2 nye pasienter (1 kapsel daglig).

Dersom lomitapid (Lojuxta) kan være et alternativ til og redusere behov for/hyppighet av aferese er legemiddelkostnaden anslagsvis [redacted] millioner NOK for 4 nye pasienter (1 kapsel daglig).

Betydning for fremtidig anskaffelse
Med dagens markedssituasjon kan en eventuell innføring av lomitapid tre i kraft ved avtaleinngåelse.

I juni 2021 ble det gitt markedsføringstillatelse for evinakumab (Evkeeza) som et supplement til diett og andre terapier som senker LDL-kolesterol ved behandling av voksne og unge pasienter i alderen 12 år og eldre, med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Det er i ID2021_067 bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering i Bestillerforum den 31.5.2021. [redacted]

Informasjon om refusjon av lomitapid (Lojuxta) i andre land
Sverige: det fremgår i et notat om evinakumab[1] at Lojuxta er «ei subventionerat», ellers ingen informasjon.
Danmark (Medicinrådet) og England (NICE): ingen relevant informasjon.
Skottland (SMC): lomitapide (Lojuxta®) is not recommended for use within NHS Scotland[2].

Vurdering fra fagdirektørene
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og notater fra Sykehusinnkjøp HF.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi er en alvorlig tilstand med autosomal dominant arvegang. Ubehandlet vil kolesterolverdiene ofte være meget høye, og hjertesykdom kan utvikle seg allerede i barnealder.

[1] https://janusinfo.se/download/18.339522d417a50d7716d681b/1624869749748/Evinakumab-vid-homozygot-familj%C3%A4r-hyperkolesterole

[2] lomitapide (Lojuxta) (scottishmedicines.org.uk)

Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese for de ytterst få pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi uten tilstrekkelig LDL-reseptorfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Metoden er aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe. Behandlingen med Lojuxta er livslang.

Tidligere pristilbud som lå til grunn for beslutningen 22.6.2020 gav en årskostnad på om lag [redacted]. Foreliggende pristilbud gir en årskostnad på om lag [redacted]. Metoden er aktuell for en begrenset pasientgruppe, anslått til 2-6 nye pasienter. [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at lomitapid (Lojuxta) ikke innføres til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg revurdering
2. Notat av 20.08.2021 fra Sykehusinnkjøp HF
3. Notat av 29.05.2020 fra Sykehusinnkjøp HF
4. Notat til Sak 064-2020 i Beslutningsforum

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2018_115: Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.10.2018
Behandlet i Beslutningsforum 1.gang	30.03.2020
Behandlet i Beslutningsforum 2.gang	20.06.2020
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.06.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	20.07.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.08.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	422 dager hvorav 391 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 31 dager.
Prisnotat oversende RHF-ene til beslutning	20.08.2021
Behandlet i Beslutningsforum 3.gang	27.09.2021

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 20. august 2021

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

ID2018_115: Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – prisnotat 5

Bakgrunn

Det vises til ID2018_115, beslutning i Bestillerforum 19.11.2018, sak 179-18 der Bestillerforum HF ber Sykehusinnkjøp HF-divisjon legemidler (LIS) å utarbeide et kort prisnotat for lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Saken vurderes på nytt på bakgrunn av prisnotatet.

Det vises til beslutning i Bestillerforum 18.3.2019, Sak 45-19, der Bestillerforum RHF ikke ber om en nasjonal metodevurdering.

Det vises til beslutning i Bestillerforum 17.6.2019, der Bestillerforum RHF ber om at Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeider et oppdatert prisnotat til Bestillerforum RHF som inkluderer estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Det vises til beslutning i Beslutningsforum 30.03.2020 om å ikke innføre lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Det vises til beslutning i Beslutningsforum 22.06.2020:

1. Lomitapid (Lojuxta) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.
2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Pristilbud

Amryt Pharmaceuticals DAC har 20.7.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
484855	Lojuxta kapsel 5 mg, 28stk	245 497,2	[redacted]
144665	Lojuxta kapsel 10 mg, 28stk	245 497,2	
077346	Lojuxta kapsel 20 mg, 28stk	245 497,2	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 kapsel daglig i henhold til SPC, dersom det må kombineres to tabletter for å administrere forskrevet mengde, dobles kostnadene. Årskostnaden for Lojuxta er om lag [redacted] NOK LIS-AUP med dosering 1 kapsel daglig.

Kostnadseffektivitet

Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få homozygote FH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Per i dag dreier det seg om opptil 6 nye brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet ytterligere begrenses. Metoden er altså aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe.

Sykehusinnkjøp viser til prisnotat av 29.5.2021 der kostnader til aferese 1 gang er belyst, og hvor det fremkommer at årskostnad for aferese er om lag 555 000 (705 000 dersom én tapt arbeidsdag/skoledag pr uke hensyntas).

Årskostnaden for Lojuxta er til sammenligning om lag [redacted] NOK LIS-AUP, uten tilbudt rabatt om lag 3 200 231 NOK. Til orientering var tilbudt årskostnad ved forrige beslutning [redacted] NOK LIS-AUP. Dersom det er behov for å dosere med styrker som ikke er markedsført, f eks 15 mg, endres årskostnadene. I eksemplet med 15 mg innebærer dette en dobling av kostnadene.

Sykehusinnkjøp viser til prisnotat av 29.5.2021:

Effekten av Lojuxta er vist i form av redusert LDL-C og redusert behov for aferese. Selv om det ikke er fastslått effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, er det tidligere vist sammenheng mellom reduksjon i LDL-C og kardiovaskulære hendelser for statiner og ezetimib, og det er lagt til grunn tilsvarende sammenheng i helseøkonomiske analyser av PCSK9-hemmere.

[redacted]

Kliniker Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med, viser til at behandling med Lojuxta kan være aktuell for pasienter som ikke tolererer aferese, eller som ikke har tilstrekkelig effekt, og gå inn som et behandlingsalternativ etter andre kolesterolsenkende legemidler og aferese. Hittil er det benyttet lave doser lomitapid, men dersom det blir mer erfaring med legemidlet, og det kan benyttes til flere pasienter kan det være aktuelt med høyere doser, eksempelvis 40mg. Leverandøren har MT for også høyere styrker, men har (…) kun markedsført de laveste styrkene i Norge.

[redacted]

Dersom lomitapid benyttes til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (dvs. aferese skal være forsøkt først), er komparator «ingen behandling», det er ikke utført beregninger av kostnadseffektivitet.

Dersom lomitapid kan være et alternativ til – og redusere behov for/hyppighet av aferese, kan det være relevant å belyse kostnader ved behandling med lomitapid sammenlignet med unngåtte kostnader til aferese i en form for kostnadsminimeringsanalyse. Effektstørrelsen (antall unngåtte

aferese) er hittil ikke belyst. Anslått pasientantall er 4 pasienter, i tillegg til 1 pasient som allerede mottar Lojuxta.

Budsjettkonsekvenser

Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnaden ved å introdusere behandlingen. Det er ikke fratrukket kostnader. Tall fra Farmastat viser at det er [redacted]

Dersom lomitapid (Lojuxta) innføres til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (dvs. aferese skal være forsøkt først) er det tidligere anslått at behandlingen er aktuell for ytterligere 2 pasienter. Legemiddelkostnad er med den tilbudte prisen om lag [redacted] millioner NOK for 2 nye pasienter (1 kapsel daglig).

Dersom lomitapid (Lojuxta) kan være et alternativ til – og redusere behov for/hyppighet av aferese er legemiddelkostnaden anslagsvis [redacted] millioner NOK for 4 nye pasienter (1 kapsel daglig).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Med dagens markedssituasjon kan en eventuell innføring av lomitapid tre i kraft ved avtaleinngåelse. I juni 2021 ble det gitt markedsføringstillatelse for evinakumab (Evkeeza) som et supplement til diett og andre terapier som senker LDL-kolesterol ved behandling av voksne og unge pasienter i alderen 12 år og eldre, med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Det er bestilt hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) 31.5.2021 (ID2021_067).

Informasjon om refusjon av lomitapid (Lojuxta) i andre land

Sverige: det fremgår i et notat om evinakumab[1] at Lojuxta er «ei subventionerat», ellers ingen informasjon.

Danmark (Medicinrådet) og England (NICE): ingen relevant informasjon.

Skottland (SMC): lomitapide (Lojuxta®) is not recommended for use within NHS Scotland[2].

Oppsummering

Tidligere pristilbud som lå til grunn for beslutningen 22.6.2020 gav en årskostnad på om lag [redacted] Foreliggende pristilbud som nå ligger til grunn for beslutning gir en årskostnad på om lag [redacted] Metoden er aktuell for en begrenset pasientgruppe, anslått til 2-6 nye pasienter.

Estimat av kostnader til aferese er ikke oppdatert fra forrige beslutning.

Det er ikke kjent om behandlingen er kostnadseffektiv. Det er heller ikke gjort beregninger av alvorlighetsgrad. [redacted]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

[1] https://janusinfo.se/download/18.339522d417a50d7716d681b/1624869749748/Evinakumab-vid-homozygot-familj%C3%A4r-hyperkolesterolemi-tidig-bedomningsrapport-210422.pdf

[2] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lomitapide-lojuxta-nonsubmission-95614/

Prosess			
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket		n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger		25.6.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp		20.7.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp		20.8.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	422 dager hvorav 391 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 31 dager.		

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 28. mai 2020

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

ID2018_115: Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Bakgrunn

Det vises til ID2018_115, beslutning i Bestillerforum 19.11.2018, sak 179-18 der Bestillerforum HF ber Sykehusinnkjøp HF-divisjon legemidler (LIS) å utarbeide et kort prisnotat for lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Saken vurderes på nytt på bakgrunn av prisnotatet.

Det vises til ID2018_115 beslutning i Bestillerforum 18.3.2019, Sak 45-19, der Bestillerforum RHF ikke ber om en nasjonal metodevurdering.

Det vises til ID2018_115 beslutning i Bestillerforum 17.6.2019, Sak 45-19, der Bestillerforum RHF ber om at Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeider et oppdatert prisnotat til Bestillerforum RHF som inkluderer estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Det vises til ID2018_115 beslutning i Beslutningsforum 30.03.2020:

1. Lomitapid (Lojuxta®) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.
2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Amryt Pharmaceuticals DAC har 21.5.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
484855	Lojuxta kapsel 5 mg, 28stk	245 497,2	[redacted]	[redacted]
144665	Lojuxta kapsel 10 mg, 28stk	245 497,2		
077346	Lojuxta kapsel 20 mg, 28stk	245 497,2		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 kapsel daglig i henhold til SPC, dersom det må kombineres to tabletter for å administrere forskrevet mengde, dobles kostnadene. Årskostnaden for Lojuxta er om lag [redacted] NOK LIS-AUP med dosering 1 kapsel daglig.

Kostnadseffektivitet

Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få homozygote FH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Per i dag dreier det seg om opptil 6 nye brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet ytterligere begrenses. Metoden er altså aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe.

Sykehusinnkjøp har fått innspill fra klinikere med erfaring fra aferesebehandling ved homozygot familiær hyperkolesterolemi og fra leverandøren av Lojuxta og har estimert kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Direkte og indirekte kostnader til aferesebehandling er belyst:

- engangsutstyr (6000-8000 kroner pr behandling)
    - Én gang pr uke (52 uker) gir årskostnad om lag 310 000 - 420 000 pr år i engangsutstyr (noe overestimert, i praksis noen uker uten aferese ila et år)
- Hyppighet: standard 1x pr uke, (varierer fra annenhver uke til 2x pr uke)
- Behandlingstid anslagsvis 3-3,5 timer, utført av dialysesykepleier.
  Det går ca. 1 time til forberedelser av behandlingen for sykepleierne og pasienten trenger ca. 2 timer i avdelingen fra de kommer til de kan reise.
- For voksne påløper ikke ekstra personalkostnader utover den generelle driften av dialyseenheten
- Erfaringsvis fører aferese til én tapt arbeidsdag (men kan tas på kveld/lørdag ved behov grunnet f. eks skolegang)
- Reisekostnadene vil naturlig variere etter bosted/avstand til klinikken. [redacted]
- Pasienten må ha adekvat blodtilgang på linje med en dialysepasient dvs. arterio-venøs fistel eller hemodialysekateter. I forbindelse med dette må påregnes sykefravær (for pasient og foreldre ved ung alder).
- For barn er det behov for helsepersonell 1:1 eller 2:1 under hele aferesen. Turnus må tilpasses med 1 ekstra sykepleier på jobb til barnet. Dette innebærer en 20% sykepleiestilling på årsbasis (+ erstatter ved ferie og annet fravær). Dette praktiseres for alle barn, i alle fall opp til 12-14 års alder.
  [redacted]
- For barn kommer tilleggsmomentet utover kostnadene, at behandlingen er en stor inngripen i et normalt barneliv mtp. sosial utfoldelse, eventuelt tapt skolegang og tidsbruk.
- Dertil kommer fravær og tilpasninger til jobb for foreldre inntil pasientene blir gamle nok til å komme på egen hånd.
- Maskin/system:
    - Leie/leasing og service på maskin er inkludert ved kjøp av utstyr.

Forenklet oppsummering av direkte aferesekostnader 1x pr uke (kilde enhetsdatabase SLV[1])

Engangsutstyr	420 000
Spesialsykepleier (472 pr time, 4,5 time)	110 000
Reisekostnad spesialisthelsetjeneste (479 t/r)	25 000
én tapt arbeidsdag/skoledag pr uke (bruttolønn 744 408)	(150 000)
SUM	**555 000 (705 000)**

Verdien av fordel av oral administrasjon 0 – 10 000[1]

Årskostnaden for Lojuxta er til sammenligning om lag [redacted] NOK LIS-AUP, uten tilbudt rabatt om lag 3 200 231 NOK. Dersom det er behov for å dosere med styrker som ikke er markedsført, f eks 15 mg, endres årskostnadene, i eksemplet med 15 mg dobles kostnadene.

Effekten av Lojuxta er vist i form av redusert LDL-C og redusert behov for aferese. Selv om det ikke er fastslått effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, er det tidligere vist sammenheng mellom reduksjon i LDL-C og kardiovaskulære hendelser for statiner og ezetimib, og det er lagt til grunn tilsvarende sammenheng i helseøkonomiske analyser av PCSK9-hemmere.

[redacted]

Kliniker Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med, viser til at behandling med Lojuxta kan være aktuell for pasienter som ikke tolererer aferese, eller som ikke har tilstrekkelig effekt, og gå inn som et behandlingsalternativ *etter* andre kolesterolsenkende legemidler og aferese. Hittil er det benyttet lave doser lomitapid, men dersom det blir mer erfaring med legemidlet, og det kan benyttes til flere pasienter kan det være aktuelt med høyere doser, eksempelvis 40mg. Leverandøren har MT for også høyere styrker, men har foreløpig kun markedsført de laveste styrkene i Norge.

[redacted]

Dersom lomitapid benyttes til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (dvs. aferese skal være forsøkt først), er komparator «ingen behandling», det er ikke utført beregninger av kostnadseffektivitet.

Dersom lomitapid kan være et alternativ til – og redusere behov for/hyppighet av aferese, kan det være relevant å belyse kostnader ved behandling med lomitapid sammenlignet med unngåtte kostnader til aferese i en form for kostnadsminimeringsanalyse. Effektstørrelsen (antall unngåtte aferese) er hittil ikke belyst. Anslått pasientantall er 4 pasienter, i tillegg til 1 pasient som allerede mottar Lojuxta.

---

1 https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Enhetskostnadsdatabase_kostnader_0040618.pdf

Budsjettkonsekvenser
Sykehusinnkjøp har beregnet hva legemiddelkostnad ved å introdusere behandlingen vil innebære. Det er ikke fratrukket kostnader fra annen behandling som eventuelt får redusert omfang. Det er én pasient som i dag mottar behandling med lomitapid (Lojuxta).

Dersom lomitapid (Lojuxta) innføres til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (dvs. aferese skal være forsøkt først) er anslått pasientantall 2 nye pasienter. Legemiddelkostnad er med den tilbudte prisen om lag [redacted] millioner for 2 nye pasienter (1 kapsel daglig).

Dersom lomitapid (Lojuxta) kan være et alternativ til – og redusere behov for/hyppighet av aferese er legemiddelkostnaden anslagsvis [redacted] millioner for 4 nye pasienter (1 kapsel daglig).

Betydning for fremtidig anskaffelse
En eventuell innføring av lomitapid får ingen betydning for fremtidig anskaffelse på kort sikt.

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	Ikke aktuelt	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Ikke aktuelt	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	Ikke aktuelt	
Prisnotat ferdigstilt:	Ikke aktuelt	
Saksbehandlingstid:	Sykehusinnkjøp har vært i dialog med leverandør siden november 2018	

Oppsummering
Tidligere pristilbud som lå til grunn for beslutningen 30.3.2020 gav en årskostnad på om lag [redacted] Foreliggende pristilbud som nå ligger til grunn for beslutning gir en årskostnad på om lag [redacted] Metoden er aktuell for en begrenset pasientgruppe, anslått til 2-6 nye pasienter.

Estimat av kostnader til aferese er uendret fra forrige beslutning.

Det er ikke kjent om behandlingen er kostnadseffektiv. Det er heller ikke gjort beregninger av alvorlighetsgrad.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver

HELSE MIDT-NORGE

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 12. juni 2020

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

ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lomitapid (Lojuxta) ikke innføres til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

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

Bakgrunn

Denne metoden ble behandlet i Beslutningsforum i møte 30. mars 2020, *sak 028-2020*, se lenke til saksdokumenter. Følgende beslutning ble fattet:

1. *Lomitapid (Lojuxta) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.*
2. *Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.*

Det er ikke gjennomført metodevurdering for denne metoden. Beslutningen ble tatt på bakgrunn av ulike innspill til Bestillerforum og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Om sykdommen

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) er en arvelig tilstand med autosomal dominant arvegang. Det er en svært sjelden, alvorlig tilstand som skyldes en dobbel genfeil (arves fra både mor og far). Tilstanden fører til opphevet eller sterkt nedsatt funksjon av LDL-reseptor på levercellene. LDL-reseptor fjerner LDL-kolesterol fra blodet. Ved ubehandlet HoFH vil kolesterolverdiene hos disse pasientene være meget

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

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

høye (15-30 mmol/L), typisk cirka fire ganger så høyt kolesterolnivå som normalt. Hjerte-karsykdom kan utvikle seg allerede i barnealder, og død kan eventuelt inntreffe før 20-årsalder.

Behandling med Lojuxta
Metoden har markedsføringstillatelse (MT) i Norge. Lojuxta er et *orphan drug*, og har et svært begrenset indikasjonsområde.

Indikasjon
Lojuxta er indisert som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-aferese hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Genetisk bekreftelse av HoFH bør innhentes når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolesterolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreoidisme) må utelukkes.

Finansieringsansvar
Lojuxta har vært finansiert over Blåresept-ordningen.
Helse – og omsorgsdepartementet (HOD) besluttet i 2016 at det ikke skal ytes individuell stønad til Lojuxta inntil metodevurdering er gjennomført.
[redacted]. Finansiering av Lojuxta ble overført til RHF-ene fra 01.02.2019.

Pasientgrunnlag i Norge
Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra kliniker ved Lipidklinikken, OUS om at det per juli 2018 er 12 pasienter med HoFH i Norge, og at fire (muligens fem) av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med lomitapide.

Nytt pristilbud

Amryt Pharmaceuticals DAC har 21.5.2020 etter prisforhandlinger gitt nytt pristilbud, se *Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 29. mai 2020.*

Følgende priser er tilbudt:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
484855	Lojuxta kapsel 5 mg, 28stk	245 497,2	[redacted]	
144665	Lojuxta kapsel 10 mg, 28stk	245 497,2		
077346	Lojuxta kapsel 20 mg, 28stk	245 497,2		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP.
Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 kapsel daglig i henhold til SPC. Dersom det må kombineres to tabletter for å administrere forskrevet mengde, dobles kostnadene. Årskostnaden for Lojuxta er om lag
[redacted] NOK LIS-AUP med dosering 1 kapsel daglig.

Estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Sykehusinnkjøp har fått innspill fra klinikere med erfaring fra aferesebehandling ved homozygot familiær hyperkolesterolemi og fra leverandøren av Lojuxta. *(Denne oppstillingen var også med i sak 028-2020).*

Direkte og indirekte kostnader til aferesebehandling er belyst:

Engangsutstyr (6000-8000 kroner pr behandling)
Én gang pr uke (52 uker) gir årskostnad om lag 310 000 - 420 000 pr år i engangsutstyr (noe overestimert, i praksis noen uker uten aferese i løpet av et år)

Hyppighet: standard 1x pr uke, (varierer fra annenhver uke til 2x pr uke)

Behandlingstid anslagsvis 3-3,5 timer, utført av dialysesykepleier.
Det går ca. 1 time til forberedelser av behandlingen for sykepleierne, og pasienten trenger ca. 2 timer i avdelingen fra de kommer til de kan reise.

For voksne påløper ikke ekstra personalkostnader utover den generelle driften av dialyseenheten
Erfaringsvis fører aferese til én tapt arbeidsdag (men kan tas på kveld/lørdag ved behov grunnet f. eks skolegang)

Reisekostnadene vil naturlig variere etter bosted/avstand til klinikken. [redacted]

Pasienten må ha adekvat blodtilgang på linje med en dialysepasient dvs. arterio-venøs fistel eller hemodialysekateter. I forbindelse med dette må det påregnes sykefravær (for pasient og foreldre ved ung alder).

For barn er det behov for helsepersonell 1:1 eller 2:1 under hele aferesen.
Turnus må tilpasses med 1 ekstra sykepleier på jobb til barnet. Dette innebærer en 20% sykepleiestilling på årsbasis (+ erstatter ved ferie og annet fravær). Dette praktiseres for alle barn, i alle fall opp til 12-14 års alder.
[redacted]

For barn kommer tilleggsmomentet utover kostnadene, at behandlingen er en stor inngripen i et normalt barneliv med tanke på sosial utfoldelse, eventuelt tapt skolegang og tidsbruk.

Dertil kommer fravær og tilpasninger til jobb for foreldre inntil pasientene blir gamle nok til å komme på egen hånd.

Maskin/system
Leie/leasing og service på maskin er inkludert ved kjøp av utstyr.

Forenklet oppsummering av direkte aferesekostnader pr år (1 x pr uke, Kilde enhetsdatabase SLV[1])

Engangsutstyr	420 000
Spesialsykepleier (472 pr time, 4,5 time)	110 000
Reisekostnad spesialisthelsetjeneste (479 t/r)	25 000
én tapt arbeidsdag/skoledag pr uke (bruttolønn 744 408)	(150 000)
SUM	**555 000 (705 000)**

Verdien av fordel av oral administrasjon 0-10 000 (Kilde enhetsdatabase SLV)

Årskostnaden for Lojuxta er til sammenligning om lag [redacted] NOK LIS-AUP, uten tilbudt rabatt om lag 3 200 231 NOK. Dersom det er behov for å dosere med styrker som ikke er markedsført, for eksempel 15 mg, endres årskostnadene. I eksempelet med 15 mg dobles kostnadene.
Effekten av Lojuxta er vist i form av redusert LDL-C og redusert behov for aferese.
Selv om det ikke er fastslått effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, er det tidligere vist sammenheng mellom reduksjon i LDL-C og kardiovaskulære hendelser for statiner og ezetimib. Det er lagt til grunn tilsvarende sammenheng i helseøkonomiske analyser av PCSK9-hemmere.

[redacted]

Kliniker Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med, viser til at behandling med Lojuxta kan være aktuell for pasienter som ikke tolererer aferese eller som ikke har tilstrekkelig effekt av aferese, og gå inn som et behandlingsalternativ *etter* andre kolesterolsenkende legemidler og aferese. Hittil er det benyttet lave doser lomitapid. Dersom det blir mer erfaring med legemidlet, og det kan benyttes til flere pasienter, kan det være aktuelt med høyere doser, eksempelvis 40mg. Leverandøren har MT også for høyere styrker, men har foreløpig kun markedsført de laveste styrkene i Norge.

[redacted]

Dersom lomitapid benyttes til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (det vil si aferese skal være forsøkt først), er komparator «ingen behandling». Det er ikke utført beregninger av kostnadseffektivitet sammenlignet med «ingen behandling».

Dersom lomitapid kan være et alternativ til – og redusere behov for/hyppighet av aferese, kan det være relevant å belyse kostnader ved behandling med lomitapid sammenlignet med unngåtte kostnader til aferese i en form for

---

1 https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokume ntasjon%20til%20me todevurdering/Enhetskostnadsdatabase_kostnader_0040618.pdf

kostnadsminimeringsanalyse. Effektstørrelsen (antall unngåtte aferese) er hittil ikke belyst. Anslått pasientantall er fire pasienter, i tillegg til én pasient som allerede mottar lomitapid (Lojuxta).

Budsjettkonsekvenser
Sykehusinnkjøp har beregnet hva legemiddelkostnad ved å introdusere behandlingen vil innebære. Det er ikke trukket fra kostnader fra annen behandling som eventuelt får redusert omfang. Én pasient får i dag behandling med lomitapid (Lojuxta).

Dersom lomitapid (Lojuxta) innføres til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (det vil si aferese skal være forsøkt først), er anslått pasientantall to nye pasienter. Legemiddelkostnad er med den tilbudte prisen om lag [redacted] MNOK for to nye pasienter (1 kapsel daglig).
Dersom lomitapid (Lojuxta) kan være et alternativ til – og redusere behov for/hyppighet av aferese, er legemiddelkostnaden anslagsvis [redacted] MNOK for fire nye pasienter (1 kapsel daglig).

Betydning for fremtidig anskaffelse
En eventuell innføring av lomitapid får ingen betydning for fremtidig anskaffelse på kort sikt.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Tidligere pristilbud som lå til grunn for beslutningen 30. mars 2020, *sak 028-2020,* ga en årskostnad på om lag [redacted] MNOK. Foreliggende pristilbud som nå ligger til grunn for beslutning gir en årskostnad på om lag [redacted] MNOK. Metoden er aktuell for en begrenset pasientgruppe, anslått til to til seks nye pasienter.
Estimat av kostnader til aferese er uendret fra forrige beslutning.
Det er ikke kjent om behandlingen er kostnadseffektiv. Det er heller ikke gjort beregninger av alvorlighetsgrad.

Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand
Metoden er vurdert opp mot *Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.* Kriteriene for å komme inn under denne ordningen er ikke oppfylt.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, ulike innspill til Bestillerforum og et nytt notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi er en alvorlig tilstand med autosomal dominant arvegang. Ubehandlet vil kolesterolverdiene ofte være meget høye, og hjertesykdom kan utvikle seg allerede i barnealder. I juli 2018 var det anslått at det er 12 pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi i Norge, og at fire eller fem av disse kan være aktuelle for behandling med denne metoden. Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese for de ytterst få pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi uten tilstrekkelig LDL-reseptorfunksjon til å ha effekt av PCSK9 – hemmer. Metoden er aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe. Behandlingen med Lojuxta er livslang. Effekten av Lojuxta er vist i form av redusert LDL-C og redusert behov for aferese. Selv om det ikke er fastslått effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, er det tidligere vist

sammenheng mellom reduksjon i LDL-C og kardiovaskulære hendelser for statiner og ezetimib, og det er lagt til grunn tilsvarende sammenheng i helseøkonomiske analyser av PCSK9-hemmere. Det er sparsom dokumentasjon for langtidseffekten av denne behandlingen. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt. Fagdirektørene anbefaler at lomitapid (Lojuxta) ikke innføres til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Vedlegg:

Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 29. mai 2020

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 127 – 2021 ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) til langtids enzymerstatnings-behandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) til langtids enzymerstatnings-behandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.*

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Asfotase alfa (Strensiq) innføres ikke til langtids enzymerstatnings-behandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelett-manifestasjoner av sykdommen.

2. Legemiddelprodusenten har ikke levert etterspurt dokumentasjon.

3. Prisen for legemidlet er alt for høy sett opp mot prioriteringskriteriene.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) til langtids enzymerstatnings-behandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) til langtids enzymerstatnings-behandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at asfotase alfa (Strensiq) ikke innføres til langtids enzymerstatnings-behandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelett-manifestasjoner av sykdommen.

Legemiddelprodusenten har ikke levert etterspurt dokumentasjon.

Prisen for legemidlet er alt for høy sett opp mot prioriteringskriteriene.

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

Hva saken omhandler i korte trekk
Oppdraget *ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) til langtids enzymerstatnings-behandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen,* ble gitt av Bestillerforum RHF den 23.09.2019. Det ble bestilt hurtig metodevurdering med en kost-nytte vurdering. Bestillingen ble 18.11.2019 gjort om til en forenklet metodevurdering.

Legemiddelverket har, etter flere forespørsler til MT-innehaver (Alexion), fått informasjon om at de ikke planlegger å sende inn dokumentasjon for dette oppdraget. Legemiddelverket informerte firma i en e-post av 08.12.2020 om at saken ville legges frem i et notat til Bestillerforum.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Behandling med Stensiq
Strensiq fikk markedsføringstillatelse den 28.08.2015 til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen. Strensiq fikk fastsatt maksimalpris første gang den 22. oktober 2015. Det har vært noen prisendringer siden den gang.

Anbefalt doseringsregime for asfotase alfa er 2 mg/kg kroppsvekt administrert subkutant tre ganger i uken, eller et doseringsregime med 1 mg/kg kroppsvekt administrert subkutant seks ganger i uken. Årlige legemiddelkostnader for å behandle en pasient er beregnet til å være cirka 3 millioner NOK for de minste pasientene (3–9 kg) til cirka 49 millioner NOK for de største pasientene (90–100 kg).

Finansieringsansvaret for Strensiq ble overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten 1.februar 2019. Ingen av våre kilder, som er Farmalogg (https://www.farmalogg.no), Reseptregisteret (http://www.reseptregisteret.no) og SLMK (Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk) viser salg eller forbruk av Strensiq i Norge.

Bestillerforum behandlet i møte den 30.08.21, i sak 167-2021 vedlagte notat fra Legemiddelverket, og gjorde følgende beslutning:
Leverandør har opplyst ovenfor Statens legemiddelverk at de ikke kommer til å levere dokumentasjon til nåværende bestilling. Prioriteringskriteriene er ikke oppfylt med dagens prisnivå. Saken oversendes de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Det vises til vedlagte notat av 20.08.2021 fra Legemiddelverket til Bestillerforum for mer detaljerte opplysninger i saken.

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

Fagdirektørene anbefaler at asfotase alfa (Strensiq) ikke innføres til langtids enzymerstatnings-behandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

Legemiddelprodusenten har ikke levert etterspurt dokumentasjon.

Prisen for legemidlene er alt for høy sett opp mot prioriteringskriteriene.

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

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum
2. Notat av 20.08.2021 fra Legemiddelverket til Bestillerforum
3. Lenke til forslag om metodevurdering
   https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_108_Asfotase%20alfa%20(Strensiq)%20Forslag.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 03.09.2021

Sak til beslutning: ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.*

Statens legemiddelverk har utarbeidet et saksnotat som ble drøftet i Bestillerforum for nye metoder 30.08.2021.

Beslutningen der ble som følger:
Leverandør har opplyst ovenfor Statens legemiddelverk at de ikke kommer til å levere dokumentasjon til nåværende bestilling. Prioriteringskriteriene er ikke oppfylt med dagens prisnivå.

Saken oversendes de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

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

Saksnummer: 167-21

Notat til Bestillerforum for nye metoder

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	20.08.2021

Ad bestilling: ID2019_108- Asfotase alfa (Strensiq) - Langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdraget overfor ble gitt av Bestillerforum RHF den 23.09.2019, og det ble bestilt metodevurdering i løp C. Bestillingen ble 18.11.2019 gjort om til en forenklet metodevurdering.

Legemiddelverket har, etter flere forespørsler til MT-innehaver (Alexion), fått informasjon om at de ikke planlegger å sende inn dokumentasjon for dette oppdraget.

Bakgrunn for saken

Strensiq fikk markedsføringstillatelse den 28.08.2015 til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

I september 2019 ble det sendt inn et forslag om metodevurdering fra Sykehusinnkjøp HF LIS, og det ble gitt oppdrag om en metodevurdering i løp C. I Bestillerforum RHF den 18.11.2019, ble bestillingen omgjort til:

Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Strensiq (asfotase alfa) til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

I e-post av 26.11.2019 opplyste firma at de ikke vil sende inn dokumentasjon til metodevurdering.

Legemiddelverket informerte deretter firma i en e-post av 08.12.2020 om at vi ville lage et notat til Bestillerforum basert på denne informasjonen.

TLV i Sverige har i 2021 gjort en helseøkonomisk vurdering av Strensiq. TLV vurderte at den helseøkonomiske dokumentasjonen hadde høy usikkerhet og laget ikke et eget hovedscenario, men gjorde i stedet sensitivitetsanalyser basert på firmaets hovedscenario. I firmaets hovedscenario var merkostnad per vunnet QALY for Strensiq sammenlignet med støttebehandling (best supportive care, BSC) cirka 10,8 millioner SEK for infantile og perinatale pasienter og cirka 12,1 millioner SEK for juvenile pasienter. I TLV sine scenarioanalyser (infantile og perinatale pasienter) var merkostnad per vunnet QALY cirka 13,4 – 14 millioner SEK.

Vi viser til informasjon på TLV sine hjemmesider om den helseøkonomiske vurderingen av Strensiq: https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2021-02-15-halsoekonomisk-bedomning-av-strensiq-till-patienter-med-hypofosfatasi.html.

NT-rådet i Sverige har anbefalt at Strensiq ikke tas i bruk (31-03-2021), se: https://janusinfo.se/download/18.f2224621787416a75c80d06/1617191966910/Strensiq-(asfotas%20alfa)-210331.pdf

Prisinformasjon

Strensiq fikk fastsatt maksimalpris første gang den 22. oktober 2015. Det har vært noen prisendringer siden den gang. Gjeldende maksimalpriser vises i tabellen under.

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Antall beholdere/ mengde per stk	Maks AUP - NOK
Strensiq	Injeksjonsvæske, oppløsning	40 mg/ml	12/ 0,45 ml	211 291,40
Strensiq	Injeksjonsvæske, oppløsning	40 mg/ml	12/ 0,7 ml	328 655,40
Strensiq	Injeksjonsvæske, oppløsning	40 mg/ml	12/ 1 ml	469 492,20
Strensiq	Injeksjonsvæske, oppløsning	100 mg/ml	12/ 0,8 ml	938 948,10

Den minste pakningen på 40 mg/ml (0,3 ml) er ikke markedsført, og har ikke pris. Ved beregningene under er pakningen på 0,45 ml benyttet også for de minste pasientene.

Dosering og kostnader per år

Anbefalt doseringsregime for asfotase alfa er 2 mg/kg kroppsvekt administrert subkutant tre ganger i uken, eller et doseringsregime med 1 mg/kg kroppsvekt administrert subkutant seks ganger i uken.

Et hetteglass er kun til engangsbruk og skal kun perforeres én gang. Ikke anvendt oppløsning i hetteglasset skal kastes.

Det er laget en forenklet doseringstabell, for å vise kostnader basert pasientens vekt. For fullstendig doseringstabell, se link til SPC.

Kroppsvekt (kg)	Ved injeksjon 3x i uken (2 mg/kg)			Kroppsvekt (kg)	Ved injeksjon 6x i uken (1 mg/kg)		
	Dose til injeksjon	Hetteglass-type til injeksjon	Årlig kostnad i NOK (13 pk/år)		Dose til injeksjon	Hetteglass-type til injeksjon	Årlig kostnad i NOK (26 pk/år)
3 til 9	6-18 mg	0,45 ml	2 746 788	6 til 18	6-18 mg	0,45 ml	5 493 576
10 til 14	20-28 mg	0,7 ml	4 272 520	19 til 25	19-25 mg	0,7 ml	8 545 040
15 til 20	30-40 mg	1 ml	6 103 399	30 til 40	30-40 mg	1 ml	12 206 797
25 til 40	50-80 mg	0,8 ml	12 206 325	50 til 80	50-80 mg	0,8 ml	24 412 651
				90 til 100	90-100 mg	0,8 ml *2	48 825 301

Som vist i tabellen øker årlig legemiddelkostnad fra cirka 3 millioner NOK for de minste pasientene (3 – 9 kg) til cirka 49 millioner NOK for de største pasientene (90 – 100 kg).

Salg av legemidlet

Fra samtlige av våre kilder, som er Farmalogg (https://www.farmalogg.no) og Reseptregisteret (http://www.reseptregisteret.no), er det ikke registrert noe salg for dette preparatet.

Legemiddelverkets vurdering:

Med dagens pris er det ikke sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 128 – 2021 ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre - Status

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.*

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Med den store usikkerheten i saken er det ønskelig med en drøfting i Beslutningsforum for nye metoder, før saken legges frem for endelig beslutning.

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 21.09.2021

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

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

Status

ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre

Bakgrunn
Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Epidyolex i henhold til bestilling: «*ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre*», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GW Pharma. Det er stor usikkerhet i dokumentasjonen.

Legemiddelverket skriver følgende i metodevurderingen:
Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyser.

Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra eksplorative analyser heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere usikkerhet i resultatene enn det som vanligvis aksepteres. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet.

Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet. På grunn av særskilt høy usikkerhet i de

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenhengen med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.

Med den store usikkerheten i saken er det ønskelig å drøfte saken i Beslutningsforum, før saken legges frem for endelig beslutning.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Dravet syndrom (DS) og Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er begge epileptiske encefalopatier som debuterer i tidlig alder. Pasientene er født friske, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. Anfallene har høy grad av behandlingsresistens, og pasientene bruker ofte mange ulike antiepileptika i tillegg til ikke-farmakologisk behandling for å redusere anfallshyppigheten. For en del pasienter er bildet også preget av hyppige status epilepticus som medfører sykehusinnleggelser. Tilstandene har dårlig prognose. De fleste med DS og LGS vil ha en utviklingshemming i voksen alder, og alle vil ha vansker med å leve selvstendig. Pasientene har et stort og ofte livslangt behov for omsorg.

Dravet syndrom

Dravet syndrom (DS) er en sjelden epileptisk encefalopati. I Norge kjenner man til rundt 60 personer med sykdommen. DS er i de fleste tilfeller (70-80 %) forårsaket av en mutasjon av SCN1A-genet. Dette genet koder for en subenhet av spenningsstyrte natriumkanaler, og medfører ofte tap av funksjon av disse natriumkanalene i nerveceller. Dette fører til at anfallsterskelen senkes og at anfall lettere oppstår. Symptomene på DS debuterer typisk i løpet av barnets første leveår (4-8 måneders alder) som et forlenget klonisk anfall ofte trigget av eller forårsaket av feber. Før anfallenes start har barnets motoriske og kognitive utvikling vært normal. I de fleste tilfellene får barnet gjentatte anfall, inkludert episoder med status epilepticus, kort tid etter anfallene debuterte. Dette følges av begynnende psykomotorisk funksjonshemming, og de fleste eldre barn og voksne med DS har nedsatt funksjon i motorikk, gange, evne til å stå oppreist, samt kognitiv og atferdsmessig funksjonsnedsettelse.

Pasientgrunnlag i Norge

Basert på innspill fra norske kliniske eksperter er antall pasienter som får diagnosen hvert år anslått til å være 4-5, og antall pasienter med diagnosen i dag om lag 60. Seksti prosent av pasientene er barn, og gjennomsnittsalderen for den norske populasjonen er rundt 16 år. Norske kliniske eksperter angir at de aller fleste norske pasienter med diagnosen vil vurderes for behandling med cannabidiol gitt sammen med klobazam dersom behandlingen blir innført.

Alvorlighet og prognosetap

Sykelighet og dødelighet er høy ved DS, og plutselig død hos personer med epilepsi (SUEDP) er en vanlig årsak til død i ung alder. Det anslås at en forholdsvis stor andel av pasienter dør før 10-årsalder, og 10-20 % dør før de blir voksne, oftest grunnet komorbide tilstander eller av status epilepticus. Det poengteres at Norge antakeligvis har færre dødsfall enn det som rapporteres fra studier i andre land, da norsk helsevesen er godt utviklet, og det er god behandling av status epilepticus.

Lennox-Gastaut syndrom

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er en alvorlig epileptisk encefalopati. LGS er et syndrom med mange ulike etiologier, deriblant genetikk, svulster, encefalopati som følgetilstand etter iskemitilstander, meningitt eller skader. Syndromet debuterer i førskolealder med en topp rundt 3-5 årsalder, og kjennetegnes av hyppige anfall, kognitiv svikt og et typisk EEG-mønster. Anfallene vedvarer ofte til voksen alder. LGS er karakterisert av en rekke typer anfall. Fallanfall er vanlige, og utgjør en skaderisiko. Innspill fra klinikere angir at toniske og atoniske anfall, atypiske absencer, myoklonier, og ikke-konvulsiv status er typiske. Fokale anfall og GTK kan forekomme, men er ikke det som mest preger

tilstanden. Alle typene anfall kan gå over i status epilepticus. Den kraftige epileptiske aktiviteten forårsaker og/eller forsterker pasientenes kognitive svikt.

Pasientgrunnlag i Norge

Basert på innspill fra norske kliniske eksperter er antall pasienter som får diagnosen hvert år anslått å være 8-10, og antall norske pasienter med diagnosen er i dag 200-300. Halvparten av pasientene er barn, og gjennomsnittsalderen for den norske populasjonen er rundt 20 år. Norske kliniske eksperter angir at alle norske pasienter med diagnosen vil vurderes for behandling med cannabidiol gitt sammen med klobazam dersom behandlingen blir innført.

Alvorlighet og prognosetap

Sykelighet og dødelighet er forhøyet ved LGS. Forlengede anfall og status epilepticus er korrelert med økt dødelighet og særlig plutselig død hos personer med epilepsi (SUDEP). Klinikere har ulike anslag på prognose. Det angis at de fleste vil ha forkortede leveutsikter, og at om lag 10 % av pasientene dør før 11-12-årsalder, men at dette ofte er grunnet komorbide tilstander eller av status epilepticus. Erfaringer fra norsk klinisk praksis tilsier at det er særdeles sjeldent at barn dør av SUDEP. Risikoen for dette øker imidlertid ved behandlingsresistent epilepsi, hyppige GTK-anfall og nattlige anfall. Alle disse risikofaktorene er vanlige ved LGS. Den norske populasjonen kan ha lavere dødelighet enn det som rapporteres fra studier i andre land, da norsk helsevesen er godt utviklet, og det er god behandling av status epilepticus.

Beregning av absolutt prognosetap

Pasientene er født friske, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. De fleste pasienter med DS og LGS vil ha en utviklingshemming i voksen alder med et stort og livslangt behov for omsorg. Forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen er redusert.

Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for DS på:
36 - 49 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
34 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.
Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for LGS på:
37 - 52 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
32 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

APT-intervallene er et resultat av at APT er beregnet for to scenarioer: «i dag» og «nydiagnostiserte». Grunnen til å beregne to scenarioer er at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart i de aktuelle norske pasientgruppene i dag er høyere enn det gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart vil være om noen år.

Behandling med cannabidiol (Epidyolex)

Indikasjon

Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.

Virkningsmekanisme

Cannabidiol reduserer nevronenes hypereksiterbarhet gjennom modellering av intracellulært kalsium, samt modellering av adenosinmediert signalering ved hemming av cellulært adenosinopptak.

Dosering

Cannabidiol er formulert som mikstur i sprøyter á 1 ml eller 5 ml. Anbefalt startdose er 5 mg/kg/dag som økes til 10 mg/kg/dag. Dosen kan videre økes ytterligere avhengig av individuell klinisk respons

og tolerabilitet, opptil en maksimaldose på 20 mg/kg/dag. Epidyolex skal initieres og følges opp av lege med erfaring i epilepsibehandling.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er somnolens (søvnighet), redusert appetitt, diaré, fatigue (utmattelse) og oppkast. I studier av cannabidiol var forhøyede transaminaser (ASAT og ALAT, leverprøver) den vanligste årsaken til seponering. Paradoksal økt anfallsfrekvens kan forekomme ved behandling med cannabidiol, noe som er en kjent risiko ved antiepileptika behandling ved DS og LGS generelt.

For mer informasjon henvises til preparatomtalen for Epidyolex.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi inneholder anbefalinger om behandling for DS og LGS.
Anfallene ved DS og LGS er ofte behandlingsresistente, og dagens behandlingsalternativer omfatter både ikke-farmakologisk og farmakologisk behandling.

Behandling av DS
Ikke-farmakologisk behandling av DS omfatter vagusnervestimulering (VNS) og ketogen diett.
Ved behandling med antiepileptika er førstelinjebehandling ved DS valproat. Klobazam, stiripentol, topiramat og klonazepam er andrevalg. Leviracetam og zonizamide kan også forsøkes.

Behandling av LGS
Ikke-farmakologisk behandling av LGS omfatter VNS, ketogen diett og epilepsikirurgi. Epilepsikirurgi som callosotomi (overskjæring av deler av corpus callosum i hjernen) er et palliativt inngrep som kan redusere anfall som kan medføre fallskader. Ved behandling med antiepileptika hos barn med LGS er førstelinjebehandling valproat. Lamotrigin er andrevalg og tredjevalg er rufinamid, topiramat, klobazam eller klonazepam.

Benzodiazepiner som klobazam administreres ofte for å begrense varigheten av langvarige anfall ved begge tilstandene.

Effektdokumentasjon
Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på fire internasjonale randomiserte, placebokontrollerte fase III-studier av Epidyolex i kombinasjon med dagens standardbehandling; to studier for pasienter med DS (GWPCARE1 og GWPCARE2), og to studier for pasienter med LGS (GWPCARE3 og GWPCARE4). Studienes primære endepunkter var prosentvis reduksjon i antall krampeanfall ved DS og antall fallanfall ved LGS. Dokumentasjon på langtidseffekt og -sikkerhet er hentet fra tre års oppfølging i den langsiktige åpne oppfølgingsstudien GWPCARE5.

Studiene viser at cannabidiol gitt sammen med dagens standardbehandling, som inkluderte klobazam, gav en statistisk signifikant reduksjon av antall anfall i studieperioden sammenliknet med placebo + standardbehandling. Anfallsfrekvensen ble redusert med 30-50 % sammenliknet med placebo. Totalt antall anfall i studieperioden var også redusert. Langtidseffekter er undersøkt i en åpen oppfølgingsstudie, og resultatene tyder på at effekten av cannabidiol opprettholdes i denne studieperioden (inntil 3 år). Manglende effekt oppgis som en av de viktigste grunnene til seponering. Behandlingseffekten av cannabidiol utover studiens 3 år er svært usikker.

Helserelatert livskvalitet ble målt i GWPCARE1-4 studiene, men kunne ikke brukes i de helseøkonomiske modellene. Livskvalitetsvektene ble derfor basert på en vignettstudie. Legemiddelverket mener at disse livskvalitetsvektene er forbundet med særlig høy usikkerhet, og vurderer at det ikke er mulig å konkludere med hvilke nyttevekter som er mest plausible for pasientgruppene.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert firmaets innsendte analyser, og ikke funnet grunnlag for å beregne et hovedscenario. Det er særlig mangelen på pålitelige kilder for helserelatert livskvalitet som er grunnlaget for at Legemiddelverket ikke har beregnet egne hovedanalyser. Legemiddelverket presenterer resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Usikkerheten i analysene er testet i sensitivitets- og ytterligere scenarioanalyser.
Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere hvilke av analysene som er mest sannsynlige.
Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Felles for alle de eksplorative analysene med ulike kilder for nyttevekter er at Legemiddelverket har gjort følgende endringer i forutsetninger i GW Pharmas base case analyser:
Nyttetap for pårørende/omsorgspersoner ekskluderes
Nyttetap knyttet til bivirkninger inkluderes i 9 sykluser i stedet for 1
Legemiddelkostnader baseres på gjennomsnittlig kroppsvekt i stedet for median kroppsvekt
Cannabidiols stoppregel har 3 «stopptidspunkter» i de helseøkonomiske modellene, og Legemiddelverket har endret det første stopptidspunktet fra 6 til 3 måneder etter behandlingsstart
Enhetskostnadene for en sykepleierkonsultasjon, ett liggedøgn på generell avdeling, og ett intensivdøgn baseres på enhetskostnadene i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase

Tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) for omsorgspersoner var basert på dokumentasjon som Legemiddelverket anser som svak og svært usikker. Nyttetap for pårørende ble derfor ekskludert i de helseøkonomiske analysene. Legemiddelverket vil likevel understreke at DS og LGS er alvorlige diagnoser som kan medføre en stor belastning på pasientenes omsorgspersoner, både med tanke på ansvar og daglig omsorg når barnet bor hjemme, men også usikkerhet og bekymring knyttet til pasientens anfall og utvikling. Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket.

I Legemiddelverkets eksplorative analyser er merkostnad for behandling med Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med dagens standardbehandling, som inkluderer behandling med klobazam sammenlignet med standardbehandling alene. Ulike valg av nyttevekter gir ulike eksplorative anslag på IKER. Dosering i beregningene er 10 mg/kg/dag som er anbefalt vedlikeholdsdosering i henhold til preparatomtalen. For nærmere beskrivelse av nyttevektene henvises til metodevurderingsrapporten side 104.

Følgende eksplorative IKERe er beregnet:

Dravet syndrom (DS):

IKER = 666 095 NOK/QALY maks AUP uten mva. DS, VAS nyttevekter
IKER = 1 041 585 NOK/QALY Maks AUP uten mva. DS, nyttevekter Verdian et al

Lennox-Gastaut syndrom (LGS)

IKER = 943 523 NOK/QALY Maks AUP uten mva. LGS, VAS nyttevekter
IKER = 1 648 068 NOK/QALY Maks AUP uten mva. LGS, nyttevekter Verdian et al

GW Pharmas basecase analyser avviker fra Legemiddelverkets eksplorative analyser.
Resultatene i GW Pharmas analyser er:
IKER = 323 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasienter med DS
IKER = 180 000 NOK per vunnet QALY for pasienter med LGS.

Legemiddelverkets vurdering

DS og LGS er to former av svært behandlingsresistent epilepsi, og mange pasienter har ikke adekvat anfallsreduserende behandling. Epidyolex (cannabidiol) har en annen virkningsmekanisme enn andre tilgjengelige antiepileptika, noe som kan være gunstig for noen pasienter når det gjelder

behandlingseffekt og bivirkninger. Studiene viser at cannabidiol gitt sammen med standardbehandling (som inkluderte klobazam) hadde en statistisk signifikant reduksjon av antall anfall i studieperioden sammenliknet med placebo + standardbehandling.
De viktigste kildene til usikkerhet i de helseøkonomiske analysene er:
Mangelen på pålitelige kilder for helserelatert livskvalitet
Kort oppfølgingstid (inntil 3 år) og ingen direkte sammenlignende studiedata mellom cannabidiol i kombinasjon med standardbehandling og standardbehandling over lang tid
Ekstrapolering basert på støtteinformasjon fra en åpen oppfølgingsstudie og antagelser
Vedlikeholdsdosering av cannabidiol
Forventet behandlingslengde

Scenarioanalyser viser at redusert behandlingseffekt av cannabidiol over tid har stor innvirkning på IKER, men samtidig kan effekten av dagens standardbehandling være overestimert i de helseøkonomiske modellene. Det er derfor vanskelig å si noe om den relative effekten over lang tid. Redusert behandlingseffekt av antiepileptika over tid er ikke uvanlig, noe som gjenspeiles i høyt frafall i GWPCARE5 fordi ønsket behandlingseffekt ikke ble opprettholdt.

Cannabidioldoseringen og forventet behandlingslengde i norsk klinisk praksis har begge stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvenser. Det antas at dosering i norsk klinisk praksis i hovedsak vil følge preparatomtalen for cannabidiol. Her er vedlikeholdsdosen 10 mg/kg/dag, med mulighet for å øke denne til opptil 20 mg/kg/dag. I OLE-studien (åpen forlengelsesstudie) for cannabidiol brukte pasientene en gjennomsnittsdose på over 20 mg/kg/dag. Overførbarheten av resultatene ved bruk av en lavere dose blir dermed en kilde til usikkerhet. EMA har derimot godkjent en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag basert på at den lavere dosen viste effekt, og i tillegg hadde en bedre sikkerhetsprofil med lavere forekomst av bivirkninger generelt, og særlig lavere forekomst av stigning i transaminaser. Legemiddelverket forventer at doseringen ligger nærmere 10 mg/kg/dag enn 20 mg/kg/dag på grunn av EMAs konklusjoner rundt inkonsistent doserespons og økt antall bivirkninger ved en høyere dose. Cannabidiolkostnadene i Legemiddelverkets eksplorative analyser er derfor mest sannsynlig underestimert. Cannabidioldosering har svært stor innvirkning på IKER: for hver ekstra mg cannabidiol, øker IKER med mellom 136 000 – 213 000 NOK for pasienter med DS og mellom 130 000 – 227 000 NOK for pasienter med LGS. Det er usikkert i hvor lang tid pasientene vil stå på behandling med cannabidiol, noe som gjør pasientestimatet usikkert, og som har stor innvirkning på budsjettkonsekvensene.

Legemiddelverket har testet usikkerheten i sensitivitets- og scenarioanalyser. Usikkerhets-momentene som drar IKER i hver sin retning.
Følgende faktorer som kan føre til at IKER er overestimert:
Nyttetap for pårørende inkluderes ikke
Effekten av cannabidiol på dødelighet inkluderes ikke
Vedvarende placeboeffekt gjør at effekt i komparatorarmen kan være bedre enn den ville vært i praksis. Den relative effektforskjellen mellom cannabidiol og standardbehandling kunne i realiteten vært større

Følgende faktorer kan bidra til at IKER er underestimert:
Cannabidioldosering er satt til 10 mg/kg/dag i henhold til anbefalt vedlikeholdsdose i preparatomtalen, men på bakgrunn av individuell respons kan denne økes til 20 mg/kg/dag. Reelt kan dosering ligge mellom 10 mg/kg/dag og 20 mg/kg/dag, men det forventes at den gjennomsnittlige doseringen i norsk klinisk praksis vil være nærmere 10 enn 20 mg/kg/dag.
Vedvarende behandlingseffekt for cannabidiol+standardbehandling gjør at effekt i intervensjons-armen kan være bedre enn den ville vært i praksis. Den relative effektforskjellen mellom cannabidiol og standardbehandling vil i realiteten kunne vært mindre.

Nyttetap for pårørende ble ekskludert i de helseøkonomiske analysene til Legemiddelverket. Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter

som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket.

På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenhengen med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.

Stoppregel
Legemiddelverket vurderer at en eventuell stoppregel i klinisk praksis vil kunne være et tiltak for i noen grad å kunne kontrollere legemiddelkostnadene av cannabidiol. Preparatomtalen spesifiserer ingen stoppregel. I England er behandlingen innført med stoppregel *Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with Dravet syndrome/LGS syndrome in people aged 2 years and older, only if: the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment the company provides cannabidiol according to the commercial arrangement.*

En slik fast stoppregel kan være vanskelig å etterleve i praksis, da det vil være vanskelig å følge opp størrelsen på behandlingseffekten hos pasienter. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er tydelige på at behandlingen med cannabidiol vil bli seponert når behandlingen ikke har effekt lenger eller når pasienten opplever alvorlige bivirkninger, og at det vil settes opp kontroller over tid for å vurdere effekt og tolerabilitet. Det vil dermed finnes «stoppregler» i norsk klinisk praksis, men disse er ikke faste og er avhengige av hver enkel pasient/situasjon og klinikeren sin vurdering.

Pristilbud
GW Pharma har 3. juni 2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
400959	100 mg/ml, mikstur 100 ml	15 544,90	[redacted]

Siden det er usikkerhet rundt forventet cannabidiol dosering i norsk praksis, har Sykehusinnkjøp beregnet månedskostnad for to scenarioer: for en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag og for en vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag.

Månedskostnadene med tilbudt LIS-AUP med vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag er [redacted].
Månedskostnadene med tilbudt LIS-AUP med vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag er [redacted].
Beregningene tar utgangspunkt i en kroppsvekt på 60,14 kg, som baseres på en vektet gjennomsnitt tilsvarende det som er lagt til grunn i metodevurderingsrapporten.

Årskostnaden med vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag er om lag [redacted]
Årskostnaden med vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag er om lag [redacted]

Det er ikke tatt hensyn til lavere oppstartdosering første uke, men dette påvirker kostnadene ubetydelig.

Legemiddelverket har presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn. I beregningene er dosering 10 mg/kg/dag lagt til grunn.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva. DS, VAS nyttevekter	666 095 NOK/QALY
Maks AUP uten mva. DS, nyttevekter Verdian et al	1 041 585 NOK/QALY

Maks AUP uten mva. LGS, VAS nyttevekter	943 523 NOK/QALY
Maks AUP uten mva. LGS, nyttevekter Verdian et al	1 648 068 NOK/QALY
LIS pris mottatt 03.06.2021 DS, VAS nyttevekter	[redacted]
LIS pris mottatt 03.06.2021 DS, nyttevekter Verdian et al	[redacted]
LIS pris mottatt 03.06.2021 LGS, VAS nyttevekter	[redacted]
LIS pris mottatt 03.06.2021 LGS, nyttevekter Verdian et al	[redacted]

[redacted]

Budsjettkonsekvenser
Legemiddelverket har anslått at om lag 390 pasienter vil være aktuelle for behandling med Epidyolex i år 1 (året der cannabidiol har høyest markedsandel).

Pris	**Budsjettkonsekvenser**
Maks AUP inkl. mva.	134-201 mill. kroner
LIS pris mottatt 03.06.2021 inkl. mva	[redacted]

Med de tilbudte prisene har Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle DS og LGS pasienter med Epidyolex (cannabidiol) vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. [redacted] NOK inkl. mva. i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som legges til grunn (10 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag)

Betydning for fremtidig anskaffelse
Cannabidiol har andre virkningsmekanismer enn andre tilgjengelige antiepileptika, og vil være et nytt behandlingsalternativ og det vil ikke være noen reell konkurranse på området.

Informasjon om refusjon i andre land
England: 18. desember 2019 ga NICE følgende anbefaling:
Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome in people aged 2 years and older, only if: the frequency of drop seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment and the company provides cannabidiol according to the commercial arrangement.
https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/chapter/1-Recommendations
Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with Dravet syndrome in people aged 2 years and older, only if: the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment and the company provides cannabidiol according to the commercial arrangement.
https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/chapter/1-Recommendations

Skottland 7. september 2020 ga SMC følgende anbefaling
ADVICE: following a full submission considered under the orphan process cannabidiol (Epidyolex®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: for use as adjunctive therapy of seizures associated with Dravet syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older. In two phase III, placebo-controlled studies cannabidiol reduced convulsive seizure frequency in the clobazam-treated subgroup of children (aged 2 to 18 years) with Dravet syndrome that was inadequately controlled by other anti-epileptic drugs. This advice applies only in the context of an

approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower. This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5365/cannabidiol-epidyolex-ds-final-august-2020docx-for-website.pdf

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport
   https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_081_Cannabidion_Epidyolex_Adjuvant%20kombinasjonsbehandling%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Björn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 11.08.2021

Sak til beslutning: ID2018_081_Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre

Herved oversendes en sak til beslutning*: ID2018_081_Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 11.08.2021 klarert at metodevurdering og 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

SYKEHUSINNKJØP

Notat

Til:	Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
	Helse Vest RHF	Fagdirektør	Baard-Christian Schem
	Helse Sør-Øst RHF	Fung. fagdirektør	Lars Eikvar
	Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Björn Gustafsson
	Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF		

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 6. august 2021

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

ID2018_081: Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket av 18. mai 2021. Legemiddelverket skriver i sin rapport at *Legemiddelverket har på grunn av usikkerhetene knyttet til nyttevektene ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad-per-QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Vi har derfor presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn.* Legemiddelverket skriver videre: *Vi mener det også er viktig å påpeke at selv om dokumentasjonen anses som svak og svært usikker, er det usannsynlig at bedre (dvs. pasientrapportert) helserelatert livskvalitetsdata kunne ha vært samlet inn eller vil være tilgjengelig i framtiden.*

Pristilbud

GW Pharma har 3. juni 2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
400959	100 mg/ml, mikstur 100 ml	15 544,90	[redacted]

Siden det er usikkerhet rundt forventet cannabidiol dosering i norsk praksis, har Sykehusinnkjøp beregnet månedskostnad for to scenarioer: for en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag og for en vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag.

Månedskostnadene med tilbudt LIS-AUP med vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag er [redacted]
Månedskostnadene med tilbudt LIS-AUP med vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag er
Beregningene tar utgangspunkt i en kroppsvekt på 60,14 kg, som baseres på en vektet gjennomsnitt slik det er lagt til grunn i metodevurderingsrapporten.

Årskostnaden med vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag er om lag [redacted]
Årskostnaden med vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag er om lag

Det er ikke tatt hensyn til lavere oppstartdosering første uke, men dette påvirker kostnadene ubetydelig.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyser. *Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra eksplorative analyser heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere usikkerhet i resultatene enn det som vanligvis aksepteres. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.*
På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenhengen med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.

Legemiddelverket har presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn.

Pris	**Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)**
Maks AUP uten mva. DS, VAS nyttevekter	666 095 NOK/QALY
Maks AUP uten mva. DS, nyttevekter Verdian et al	1 041 585 NOK/QALY
Maks AUP uten mva. LGS, VAS nyttevekter	943 523 NOK/QALY
Maks AUP uten mva. LGS, nyttevekter Verdian et al	1 648 068 NOK/QALY
LIS pris mottatt 03.06.2021 DS, VAS nyttevekter	[redacted]
LIS pris mottatt 03.06.2021 DS, nyttevekter Verdian et al	
LIS pris mottatt 03.06.2021 LGS, VAS nyttevekter	
LIS pris mottatt 03.06.2021 LGS, nyttevekter Verdian et al	

SLV har utført eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling som tilsier et absolutt prognosetap for DS på:

- 36 - 49 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 34 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for LGS på:

- 37 - 52 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 32 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

APT-intervallene er et resultat av at APT har blitt beregnet for to scenarioer: «i dag» og «nydiagnostiserte». SLV opplyser at grunnen til å beregne to scenarioer er at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart i de aktuelle norske pasientgruppene i dag er høyere enn det gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart vil være om noen år.

SLV viser til at *Totalt sett er det flere usikre faktorer som kan føre til at IKER er overestimert (og i realiteten vil ligge lavere enn estimert i Legemiddelverkets eksplorative analyser), og det er flere faktorer som kan føre til at IKER er underestimert (vil ligge høyere enn estimert i Legemiddelverkets eksplorative analyser).*

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har anslått at om lag 390 pasienter vil være aktuelle for behandling med Epidyolex i år 1 (året der cannabidiol har høyest markedsandel).

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	134-201 mill. kroner
LIS pris mottatt 03.06.2021 inkl. mva	[redacted]

Med de tilbudte prisene har Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle DS og LGS pasienter med Epidyolex (cannabidiol) vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. [redacted] NOK inkl. mva. i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn. Den nederste grensen av intervallet representerer budsjettkonsekvensene ved en cannabidiol vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag, mens den øverste grensen av intervallet baseres på en vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag.

Legemiddelverket vurderer at en eventuell stoppregel i klinisk praksis vil kunne være et tiltak for i noen grad å kunne kontrollere legemiddelkostnadene av cannabidiol (se «Informasjon om refusjon av cannabidiol (Epidyolex) i andre land»). Samtidig skriver SLV at

Preparatomtalen spesifiserer ingen stoppregel, og Legemiddelverket vurderer at det er usikkert om en fast stoppregel vil bli overholdt i klinisk praksis. Dette skyldes i stor grad at det i praksis vil være vanskelig å følge opp størrelsen på behandlingseffekten hos pasienter. SLV skriver videre

Klinikere er tydelige på at behandlingen med cannabidiol vil bli seponert når behandlingen ikke har effekt lenger eller når pasienten opplever alvorlige bivirkninger, og at det vil settes opp kontroller over tid for å vurdere effekt og tolerabilitet. Det vil dermed finnes «stoppregler» i norsk klinisk praksis, men disse er ikke faste og er avhengige av hver enkel pasient/situasjon.

[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Cannabidiol har andre virkningsmekanismer enn andre tilgjengelige antiepileptika. Ved en ev. innføring vil de fleste norske pasienter med DS og LGS forsøke behandling med cannabidiol fordi tilstandene er så behandlingsresistente at pasienter til slutt har forsøkt alle andre muligheter. Legemiddelet vil dermed inngå som et ytterligere behandlingsalternativ og det vil ikke være noen reell konkurranse på området. Dersom Epidyolex blir besluttet innført til den aktuelle indikasjonen i møte i Beslutningsforum 30.08.2021, kan legemidlet tas i bruk fra 1.10.2021, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av cannabidiol (Epidyolex) i andre land

England: 18. desember 2019 ga NICE følgende anbefaling:

Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome in people aged 2 years and older, only if:

the frequency of drop seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment
https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/chapter/1-Recommendations

Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with Dravet syndrome in people aged 2 years and older, only if:
the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment
the company provides cannabidiol according to the commercial arrangement.
https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/chapter/1-Recommendations

Skottland 7. september 2020 ga SMC følgende anbefaling
ADVICE: following a full submission considered under the orphan process cannabidiol (Epidyolex®) is accepted for use within NHSScotland.
Indication under review: for use as adjunctive therapy of seizures associated with Dravet syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older.
In two phase III, placebo-controlled studies cannabidiol reduced convulsive seizure frequency in the clobazam-treated subgroup of children (aged 2 to 18 years) with Dravet syndrome that was inadequately controlled by other anti-epileptic drugs.
This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.
This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5365/cannabidiol-epidyolex-ds-final-august-2020docx-for-website.pdf

ADVICE: following a full submission considered under the orphan process cannabidiol (Epidyolex®) is accepted for use within NHSScotland.
Indication under review: for use as adjunctive therapy of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older.
In two phase III, placebo-controlled studies cannabidiol reduced drop seizure frequency in the clobazam-treated subgroup of children and adults (aged 2 to 55 years) with Lennox-Gastaut syndrome that was inadequately controlled by other anti-epileptic drugs.
This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.
This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5366/cannabidiol-epidyolex-lgs-final-august-2020docx-for-website.pdf

Oppsummering
Det er betydelig usikkerhet knyttet til den eksplorative IKER som Legemiddelverket har presentert. Dette skyldes først og fremst usikkerheten knyttet til nyttevektene. Samtidig vurderes det som usannsynlig at bedre (dvs. pasientrapportert) helserelatert livskvalitetsdata kunne ha vært samlet inn eller vil være tilgjengelig i framtiden. Det vil med andre ord være behov for å vurdere hvordan usikkerheten skal håndteres i beslutningssammenheng. Med de tilbudte prisene [redacted]

[redacted]En eventuell beslutning om å innføre Epidyolex mikstur i spesialisthelsetjenesten vil kunne bli gjeldende fra 1. oktober 2021.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	18.05.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.04.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	03.06.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	06.08.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	81 dager hvorav 43 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 38 dager.	

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 129– 2021 ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi – Orientering om status til Beslutningsforum.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Orienteringsnotat - Forhandlinger for Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi

Til: Beslutningsforum

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 23.09.2021

1. Innledning og bakgrunn

Det vises til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 30.08.2021:

Saken tas til orientering og Sykehusinnkjøp fortsetter forhandlingene med Novartis.

Beslutningsforum for nye metoder forventer at firma kommer tilbake med:
- resultatmål som i tilstrekkelig grad ivaretar en rettferdig risikofordeling
- avtale som ikke inneholder uakseptable juridiske vilkår
- et bedre pristilbud

I tillegg ble det bestemt at avtalen skal basere seg på en delbetalingsmodell i stedet for en engangsbetaling med tilbakebetaling.

Sykehusinnkjøp og Novartis har arbeidet videre med den resultatbaserte avtalen. Novartis har i sitt oppdaterte tilbud [redacted] Endelige er det enighet om de flere sentrale juridiske vilkårene som tidligere ble vurdert urimelige fra OUS, Sykehusapotekene og Sykehusinnkjøp sin side. Det gjenstår imidlertid viktige avklaringer knyttet til legemiddelets beskaffenhet, før saken kan fremmes for endelig beslutning. Formålet med dette notatet er å orientere om status for de ulike delene av avtalene som må være på plass før beslutning.

2. Problemstillinger

Pristilbud

Novartis Gene Therapies har 07.09.2021 etter prisforhandlinger tilbudt følgende priser som inngår i en resultatbasert avtale:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
	Zolgensma infusjonsvæske oppløsning	27 075 643	[redacted]

[redacted]

Resultatmål som i tilstrekkelig grad ivaretar en rettferdig risikofordeling

Det nye pristilbudet innebærer en justering av resultatmålene i avtalen. [redacted]

[redacted]

Sykehusinnkjøp sin vurdering er at tidspunktene for evaluering av endepunktene er rimelige og i tråd med tilbakemeldingen fra nasjonal faggruppe for spinal muskelatrofi. [redacted]

Sykehusinnkjøp har også vært tydelige over Novartis at tidspunktene for evaluering av pasientene ikke må medføre behov for endringer den kliniske praksisen og pasientbehandlingen. Sykehusinnkjøp har derfor bedt om at det legges opp til nok tid for å gjennomføre evalueringen og til å varsle Novartis om resultatet. Tilbakemeldingen fra klinikere Sykehusinnkjøp har vært i kontakt med sier at tidslinjene som nå foreligger er akseptable. Se vedlegg 1 til rammeavtale for mer detaljert informasjon.

Oppgjørsordning for den resultatbaserte avtalen

I det oppdaterte pristilbudet er [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Avtaleverk knyttet for Zolgensma – juridiske vilkår

Det er enighet om flere sentrale juridiske vilkår som tidligere ble vurdert urimelige [redacted]. Det gjenstår imidlertid et betydelig arbeid med å ferdigstille avtalene og viktige avklaringer knyttet til legemiddelets beskaffenhet. OUS, Sykehusapotekene og Sykehusinnkjøp anslår at dette vil ta om lag 2 uker for å ferdigstille, gitt at Novartis akspterer løsningene som er foreslått.

3. Oppsummering/tilråding

[redacted]

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 130 – 2021 Innspill til EUs legemiddellovgivning - position paper fra Nordisk samarbeid

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *Innspill til EUs legemiddellovgivning - position paper fra Nordisk samarbeid.*

Saken er oversendt fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykehusinnkjøp HF har gitt følgende anbefaling:

Sykehusinnkjøp anbefaler at informasjonen om EUs legemiddellovgivning tas til orientering

Oslo, 21.09. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *Innspill til EUs legemiddellovgivning - position paper fra Nordisk samarbeid.*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 130– 2021 Vedlegg – Innspill til EUs legemiddellovgivning - position paper fra Nordisk samarbeid

Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. §13.1, ledd nr. 2. og offl. § 12c.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 131-2021 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

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 legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 20. september 2021. De som er gule mangler beslutning.

Det gjøres særskilt oppmerksom på at oversikten også inneholder kostnad per QALY med priser som er unntatt offentlighet. Derfor er saksdokumentene i denne saken unntatt offentlighet, jf. off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:
Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 20. september 2021 tas til orientering.

Oslo, 20. september 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Sykdomsområde	Kostnad per QALY, listepris	Dato for beslutning	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	Arbiraterone	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	Arbirateron	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	Blincyto	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 først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	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-platepitelkarsinom 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 sofusbuvir +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	Albutrepenonakog 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	Epclusa (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_(	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	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000		Ja
	ID2016_021	Onyvide	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	Lonoctocog 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	Ventrikkelcancer 2. linje			Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal mukselatrofi	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	Cinqaero	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	Brentuksimab 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	Thyreoideakarsinom (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/ tenofovir-alafenamid	HIV	NA*		Nei, man kan inngå i fremtidige anbud

	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000		Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000		Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA		Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000		ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA		ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA		nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000		nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*		nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000		nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na		nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*		ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na		ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na		ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na		ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000		ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner		nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	22.03.2021	JA
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*		nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000		nei
Ferdigstilt 2019							
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner		nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*		ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na		ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh			ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*		ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*		nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na		nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na		ja***
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill		ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na		nei

	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na		nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na		nei
	ID2017_114	Veyvondi	vonicog alfa	Von Willebrands sykdom	na		ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfatemi	> 11 millioner		ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner		nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner		ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na		ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilsons sykdom	na		ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*		ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na		ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na		ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000		ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na		ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)		nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)		nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na		Nei, på grunn av pris
	ID2018_027	Verzenios	Abemaciklib i kombinasjon med aromatasehemmer	brystkreft	na		ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000		ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA		ja
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na		ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*		ja

	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na		ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na		nei
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na		nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na		ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na		ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000		ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000		ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na		ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na		ja
	ID2018_090	palbociklib	Ibrance	ca mammae	1 300 000		ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na		nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000		ja
	ID2018_059 oppdater	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	2 700 000		ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na		ja
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)			nei
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000		ja
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	14.12.2020	JA
	ID2018_040	Emplicity	elotuzumab	myelomatose	na		nei
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	hereditært angioødem	na*	21.06.2021	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	2 374 253	Ny beslutning 26.04.2021	nei
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytoppenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner		Nei
Ferdigstilt 2020							
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne			ja
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolesent	na		ja
	ID2019_002	Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000		ja

	ID2019_051	Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**		ja
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overieepitel eggleder peretonea	400 000		Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na		Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacaftor og ivacaftor	Cystisk fibrose	8,4 millioner og 7 millioner*	18.01.2021	Nei
	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000		ikke besluttet ennå
	ID2017_070	Xgeva	denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na		Ja
	ID2018_023	Lynparza	olaparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	Na		Ja
	ID2019_107	Zejula	niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner		Ja
	ID2017_031	Xermelo	telostristat	Til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	21.sep.20	Nei- 21/9 -2020
	ID2013_033	Jakavi	ruxolitinib	Til behandling av myelofibrose	750 000	Nei i juni 2020, Ja sept.2020	Ja
	ID2019_060	Vivitrol	naltrekson depotinjeksjoner	Til bruk i LAR	Na		ikke besluttet ennå
	ID2019_098	Rinvoq	upadacitinib	Til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.	Na		Ja
	ID2017_034	Nerlynx	neratinib	Til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.	740 000		nei
	ID2018_014	Erleada	apalutamid	kastrasjonresistent ikke metastatisk prostatakreft	611 000		Ja
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1,linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000		Ja
	ID2018_100	Palynsiq	pegvaliase	Føllingssykdom	Na	31.05.2021	NEI
	ID2019_120	Cosentyx	sekukinumab	Ikke radiografisk aksial spondylitt	Na	21.sep.20	Ja
	ID2019_065	Bavencio/Inlyta	avelumab/aksitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	1,4 mill		Nei
	ID2019_046	Zynteglo	(autologe CD34+-celler som uttrykker βA-T87Q-globin genet	Behandling av transfusjonsavhengig β-talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har β0/β0 genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA-kompatibel donor tilgjengelig.	Na	23.11.2020	Nei
	ID2020_051	Lokelma	natriumzirkonium-syklosilikat	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2019_053	Kadcyla	trastuzumabemtansin	Adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling	334 000		Ja

	ID2018_135	Verzenios	abemaciklib i kombinasjon med aromatasehemmer	Behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.	Na		Ja
	ID2019_069	Subuxone film	buprenofin/nalokson	LAR	Na	26.10.2020	Ja
September	ID2019_088	Beovu	brolizucizumab	Alders relatert makuladegenerasjon	Na	26.10.2020	Nei
	ID2019_040	Mayzent	siponimod	Behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS)	Na	21.06.2021	Nei
	ID2019_038	Vyndaqel	tafamidis	Transtyretin amyloid kardiomyopati	2,9-3 millioner	21.06.2020	Nei
	ID2019_016	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na		Ikke besluttet ennå
	ID2015_010	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na		Ikke besluttet ennå
Oktober	ID2018_125	Keytruda	pembrolilzumab	I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke små-celle lungekreft	1,2 millioner	26.10.2020	Ja
	ID2020_005	Jyselica	filgotinib	Moderat til alvorlig revmatoid artritt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2018_077	Trecondi	treosulfan	I kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT)	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_115	Roslytrec	entrectinib	ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft	Na		Ikke besluttet ennå
	ID2019_025	Keytruda	pembrolizumab	Førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	620 000-700 000	26.10.2020	Ja
November	ID2020_094	Sativex	THC/CBD- cannabidiol	Behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multippel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling	Na	22.03.2021	JA
	ID2020_095	Fampyra	fampridin	Bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter som har problemer med å gå	Na	22.03.2021	JA
	ID2019_095	Xospata	gilteritinib	Behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverede akutt myelogen leukemi (AML)	1 900 000	26.04.2021	JA
	ID2019_134	Cutaquig	Normalt humant immunglobulin	Substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	Na	15.02.2021	Nei
	ID2020_007	Olumiant	barcitinib	Behandling av alvorleg atopisk eksem hos vaksne som er aktuelle for systemisk behandling	Na	14.12.2020	JA

	ID2019_044	Tecentriq	atezolizumab	Førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi	1 600 000		Ikke besluttet ennå
	ID2018_099	Libtayo	cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	640 000*	23.11.2020	Ja
	ID2018_060	Dectova	zanamivir	Behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_143	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	Treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1 100 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_092	Alunbrig	brigatinib	Førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Na	15.02.2021	JA
	ID2019_116	Spravato	esketamin	Behandling ved behandlingsresistent depresjon	740 000*	26.04.2021	Nei
	ID2018_129	Talzenna	talazoparib	Behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft	1 970 000	31.05.2021	JA
	ID2019_010	Bavencio	avelumab	Behandling av metastatisk merkelcellekarsinom i 2.linje, revurdering	632 000*	14.12.2020	JA
	2017_103	Humant fibrinogen og human	VeraSeal	For å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi	NA	14.12.2020	JA
Desember	2019_035	Polatuzumabvedotin	Polivy	Kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med tilbakevendende eller behandlingsresistent diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er aktuelle for stamcelleterapi	530 000	18.01.2021	JA
	2019_112	Stelara	Ustekinumab	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år	NA	18.01.2021	JA
	2020_012	Kabotegravir	Vocabria	Kombinasjon med rilpivirin-injeksjon (Rekambys) til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert på et stabilt antiretroviralt regime	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_028	Ibalizumab	Trogarzo	Behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne	NA	31.05.2021	NEI
Ferdigstilt 2021							
Januar	ID2020_030	Atezolizumab	Tecentriq	Kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.	1 103 425	15.02.2021	JA

	ID2019_091 og ID2020_023	Humanfibrinogen	Fibryga	Komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_006	Zolgensma	Onasemnogene abeparvovec	Behandling av spinal muskelatrofi	NA		ikke besluttet ennå
Februar	ID2018_131	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_144	Anakinra	Kineret	Behandling av familiær middelhavsfeber	NA	31.05.2021	JA
	ID2020_026	Opdivo	Nivolumab	Behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.	844 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_114	Adcetris	Brentuksimabvedotin	I kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)	414 000	26.04.2021	JA
	ID2018_005	Tagrisso	Osimertinib	Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft	865 322 - 1 078 763	22.03.2021	JA
	ID2019_105	Nubeqa	Darolutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.	NA	26.04.2021	JA
	ID2020_047	Namuscla	Meksiletin	Behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes	NA	26.04.2021	JA
	ID2019_078	Darzalex m.flere	Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason	Til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon	NA	26.04.2021	Nei
	ID2019_119	Rozlytrek	Entrectinib	Til pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster	NA		ikke besluttet ennå

Mars	ID2020_064	Phesgo	Pertuzumab/trastuzumab	Kombinasjonsbehandling i faste doser til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft.	NA		ikke besluttet ennå
	ID2018_096	Ledaga	Klormetin	Utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_034	Zejula	Niraparib	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.	NA	21.06.2021	JA
	ID2020_056	Opdivo	Nivolumab	Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_070	Bronchitol	Mannitol	Behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.	NA	31.05.2021	JA
April	ID2020_080	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_118	Blincyto	Blinatumomab	Monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv ≥0,1%	NA		ikke besluttet ennå
	ID2019_100	Venclyxto	Venetoklaks	Kombinasjonsbehandling med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).	NA	31.05.2021	JA
	ID2020_043	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling	NA	31.05.2021	JA
	ID2019_062	Ataluren	Translarna	Behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasientar	NA		ikke besluttet ennå
	ID2019_140	Tremfya	Guselkumab	Behandling av psoriasisartritt	NA		ikke besluttet ennå

Mai	ID2019_076	Elzonris	Tagraksofusp	Behandling av blastisk plasmacytoid dendrittiskcelle neoplasi	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_025	Ilaris	Canakinumab	Behandling av familiær middelhavsfeber.	NA	30.08.2021	Nei
	ID2020_036	Dupixent	Dupilumab	Behandling av alvorleg atopisk dermatitt hos pasientar i alderen 6-11 år	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_020	Berinert	C1-esterasehemmer	Forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem	NA	30.08.2021	Nei
	ID2016_003	Halaven	Eribulin	Behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.	NA	30.08.2021	JA
	ID2019_127	Reblozyl	Luspatercept	Behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi			ikke besluttet ennå
	ID2018_081	Epidyolex	Cannabidiol	Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre			ikke besluttet ennå
Juni	ID2021_035	Odomzo	Sonidegib	Behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling	NA	30.08.2021	JA
	ID2018_032	Poteligeo	Mogamulizumab	Behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_113	Erleada	Apalutamid	Kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakreft.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_014	Givlaari	Givosiran	Behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre	NA		ikke besluttet ennå
	ID2020_006	Tecentriq	Atezolizumab	Førstlinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_079	Zanosar	Streptozocin	Kombinasjonsbehandling med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas	NA		ikke besluttet ennå

	ID2020_073	Rukobia	Fostemsavir	Behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for	NA		ikke besluttet ennå
Juli	ID2020_082	Keytruda	Pembrolizumab	Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	NA		ikke besluttet ennå
	ID2019_066	Isturisa	Osilodrostat	Behandling av endogen Cushings syndrom (CS)	NA		ikke besluttet ennå
	ID2020_083	Bavencio	Avelumab	Monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi	1 228 084	20.08.2021	JA
August	ID2019_083	Braftovi	Enkorafenib	Kombinasjonsbehandling med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling	748 443		ikke besluttet ennå
	ID2020_081	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_108	Strensiq	Asfotase alfa	Langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen			ikke besluttet ennå
September	ID2021_003	Xtandi	Enzalutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft - Revurdering	NA		ikke besluttet ennå
	ID2017_033	Brineura	Cerliponase alfa	Behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel	7,9 mill *		ikke besluttet ennå
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst - Revurdering			ikke besluttet ennå

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 27.09.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 132– 2021 Eventuelt

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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