



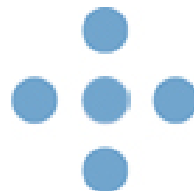
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 25.09.2023

Kl.: 08.00 – 09:30

Sted: Teams



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

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Kjetil Telle, Folkehelseinstituttet
Anne Marthe Ringerud, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.

Vår ref.:
23/00030

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

Sted/Dato:
Oslo, 15. september 2023

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. september 2023 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 25. september 2023 klokka 08:00 – 09:30
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

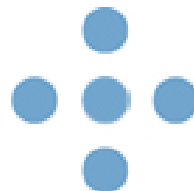
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller mail ellen.nilsen@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 25.09.2023

Vår ref.:
23/00030Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706**Sak 103–2023 Godkjenning av innkalling og saksliste**

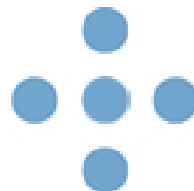
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 25. september 2023.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 103-2023	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 104-2023	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 28. august 2023
Sak 105-2023	ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC
Sak 106-2023	ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi
Sak 107-2023	ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer
Sak 108-2023	ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi
Sak 109-2023	ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling
Sak 110-2023	ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling
Sak 111-2023	ID2022_010 Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)
Sak 112-2023	ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har

	respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling
Sak 113-2023	ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av: • voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) • voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling.
Sak 114-2023	ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)
Sak 115-2023	Referatsaker
Sak 116-2023	Eventuelt

Oslo, 15. september 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 25.09.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 104- 2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 28. august 2023

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 28. august 2023 til godkjenning.

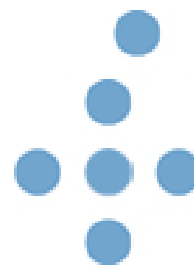
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 28. august godkjennes.

Oslo, 15. september 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 28. august 2023



Protokoll – (godkjent)

Vår ref.:
23/00030

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

Sted/Dato:
Oslo, 25.09.2023

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	28. august 2023 klokka 08:00 – 09:30
Møtested:	Grev Wedels plass 5 / Teams

Tilstede

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

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
--------------	---

Sak 086-2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 087-2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 19. juni 2023

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 19. juni 2023 godkjennes.

Sak 088-2023 ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon av MIUC

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. Nivolumab (Opdivo) innføres som adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon.
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 089-2023 ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi innføres til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 090-2023 ID2021_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant 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. Olaparib (Lynparza) innføres som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant 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 beslutningsdato.

Sak 091-2023 ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Beslutning:

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

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

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi innføres som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft (TNBK) med høy risiko for tilbakefall.
2. Det bør gjøres en individuell faglig vurdering av nytte/risiko av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling (etter operasjon) hos pasienter som oppnår patologisk komplett respons (pCR) etter neoadjuvant behandling.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
4. Firma bes om å levere inn nye data når studien er forventet avsluttet i 2025.
5. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 092-2023 ID2022_020 Axikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi

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. Axikabtagenciloleucel (Yescarta) innføres til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.
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 så fremt nødvendige forberedelser med sykehus som skal gjennomføre behandlingen er på plass.
4. Behandlinger med metoden krever at det er inngått nødvendige avtaler mellom leverandør, helseforetak og Sykehusapotek.
5. Fagdirektørene vil ta stilling til om flere helseforetak enn Oslo universitetssykehus HF kan være aktuelle behandlingssenter.

Sak 093-2023 ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling

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. Darolutamid (Nubeqa) innføres ikke til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling.
2. Det er ikke dokumentert at prisen på legemidlet står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sak 094-2023 ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste 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. Teclistamab (Tecvayli) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.
2. Det er ikke dokumentert at nytten står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 095-2023 ID2021_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre

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. Odeviksibat (Bylvay) innføres ikke til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.
2. Prisen på legemidlet er altfor høy, og står ikke i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 096-2023 ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for 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. Deukravacitinib (Sotyktu) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemidlet forutsettes å inngå i anbud, og kan først tas i bruk fra 01.10.2023.

Sak 097-2023 ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)

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. Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) innføres ikke til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)
2. Det er ikke dokumentert at nytten står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 098-2023 ID2021_070 Avakopan (Tavneos), i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)

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. Avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime innføres ikke til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).

2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.
3. Fagdirektørene bes i samarbeid med fagmiljøet å vurdere mulige subgrupper.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 099-2023 ID2022_110 Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

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. Langtidsvirkende morfintabletter med 24-timers virketid innføres til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller gir pasienten vesentlige bivirkninger.
2. Det forutsettes samme prisnivå som den prisen som er grunnlaget for beslutningene.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.11.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 100-2023 ID2023_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 6 måneder til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt

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. Dupilumab (Dupixent) innføres til behandling av barn fra 6 måneder til 6 år med alvorlig atopisk dermatitt.
2. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

Biologiske legemidler skal forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller et privat ideelt sykehus med avtale med et regionalt helseforetak med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder og alle skal være oppfylt:

1. Krav til alvorlighet: EASI-skår ≥ 21 , POEM-skår ≥ 17 , og CDLQI-skår ≥ 11 .
2. Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.
3. Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling.

Følgende stoppkriterier gjelder:

1. Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, skal denne stoppes etter 16 uker.
2. Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder skal det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen.

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og serum-kreatinin.

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

Sak 101-2023 Ny brukerrepresentant i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder oppnevner Arne Vassbotn som brukerrepresentant i Nye metoder.

Sak 102-2023 Eventuelt

Ingen saker under eventuelt.

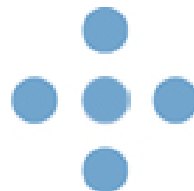
Oslo 25. september 2023

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Marit Lind
Helse Nord RHF



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 105 – 2023 ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC

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_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Atezolizumab (Tecentriq) innføres som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv 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.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq) innføres som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde til et legemiddel som er innført i Nye metoder. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126- 22, har Legemiddelverket vurdert at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_128 forenkles.

Roche har 10.05.2022 levert inn dokumentasjon til en hurtig metodevurdering med en kostnadsnytte-vurdering (løp C) for ID2021_128. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Roche. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig

dokumentasjon om atezolizumab (Tecentriq) til aktuell pasientgruppe i henhold til den godkjente indikasjonen nevnt over.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at atezolizumab (Tecentriq) har en nytte som overstiger risikoen som monoterapi til adjuvant behandling, etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi, av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC. Pasienter med høy risiko for tilbakefall er i preparatomtalen definert som pasienter med stadium II – IIIA.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemidlet til andre indikasjoner, og flere av disse er besluttet innført av Beslutningsforum.

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

Beslutninger i Beslutningsforum vedrørende innføring av atezolizumab (Tecentriq) til behandling av lungekreft

Behandling av lungekreft med atezolizumab (Tecentriq) er innført i Nye metoder på følgende indikasjoner:

- Atezolizumab (Tecentriq) er innført til behandling av pasienter med PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. ID2016_045A (Besluttet innført 02.02.2018, Sak 5-2018)
- Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab, paklitaxel og karboplatin til pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har EGFRmutasjon eller er ALK-positive og som ikke lenger har nytte av målrettet behandling. ID2018_031 (Besluttet innført 21.09.2020, Sak 089-2020)
- Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC). ID2019_044 (Besluttet innført 27.09.2021, Sak 120-2021).
- Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PDL1-negativ, ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med plateepitelkarsinom som tidligere har mottatt kjemoterapi. ID2019_051 (besluttet innført 30.03.2020, Sak 031-2020).
- Atezolizumab (Tecentriq) som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1 (dvs. PD-L1- ekspresjon i ≥ 50 % tumorceller eller i ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller, uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon. ID2020_006 (Besluttet innført 30.08.2021, Sak 096-2021).

Følgende indikasjon til behandling av lungekreft er tidligere ikke innført i Nye metoder:

- Atezolizumab (Tecentriq) er ikke innført til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. ID2016_045B (Besluttet ikke innført 14.05.2018, Sak 64-2018)

Fra [Legemiddelverkets notat](#)

Om sykdommen

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

I 2022 ble det registrert 3 534 nye lungekrefttilfeller og totalt 2 202 personer døde av lungekreft i 2021. Lungekreft deles inn i to hovedgrupper, basert på histologi: småcellet (SCLC) og ikke-

småcellet lungekreft (NSCLC), hvor NSCLC står for 80-85 % av tilfellene. NSCLC deles videre i undergrupper, hvor plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom er de vanligste. Histologisk subklassifisering av NSCLC har betydning for valg av målrettet behandling. Sykdommen klassifiseres ut ifra sykdomsutbredelse (stadium), fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer. Lungekreft i stadie I-IIIa innebærer at kreften ikke er spredd til andre organer, og det er da mulig å fjerne kreften kirurgisk (reseksjon).

Alvorlighet og prognosetap: Ikke beregnet.

Pasientgrunnlag i Norge

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at omtrent 50 pasienter årlig kan være aktuelle for denne behandlingen.

Dette er basert på følgende antakelser at:

- 3 500 pasienter blir diagnostisert med lungekreft årlig
- 85 % av lungekrefttilfellene er NSCLC
- 17 % i stadium II – IIIa
- 95 % er EGFR- og ALK-negative
- 30 % har PD-L1- uttrykk ≥ 50 %,

Omtrent 145 pasienter får årlig NSCLC i stadium II - IIIa, der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC. Det er ikke tilgjengelig informasjon om hvor mange av disse pasientene som får fullstendig reseksjon, men ifølge de medisinske fagekspertene blir mange pasienter med stadium IIIa ikke tilbudt kirurgi.

Firmaet, Roche har mottatt data fra Kreftregisteret på antall pasienter med stadium II-IIIa NSCLC som opereres og behandles med medikamentell behandling innen 90 dager. Mellom 2016 og 2020 var dette mellom 75 og 101 pasienter årlig. Roche anslår en svakt økende insidens til 110 - 118 pasienter årlig de neste 5 årene, og antar videre at omtrent 35 % av disse pasienten har PD-L1 uttrykk ≥ 50 % og at 95 % er EGFR- og ALK-negative (*basert på ekspertuttalelser og INSPIRE-studien*). Roche antar også at 5 % av pasientene vil inkluderes i kliniske studier, basert på nasjonalt mål for klinisk forskning. Oppsummert anslår Roche at 35-37 pasienter er aktuelle for behandlingen årlig, et noe lavere antall enn det Legemiddelverket anslår.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger et [nasjonalt handlingsprogram](#) med faglige retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom, utgitt av Helsedirektoratet, oppdatert januar 2023.

- Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse (være kurativt) ved NSCLC i stadium II-III
- Operasjon skal anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable
- Hos pasienter i stadium II-III som er inoperable eller som ikke ønsker operasjon, er strålebehandling et alternativ
- Kjemoterapi alene er ikke kurativt, men kan sammen med kirurgi og/eller strålebehandling øke muligheten for helbredelse.

Stadium III er en heterogen gruppe der kurativ eller ikke-kurativ behandlingsintensjon må vurderes i forhold til definerte prognostiske faktorer, som allmenntilstand, alder, vekttao og tumorstørrelse. Selv om behandling for pasienter med stadium II-IIIa gis med kurativ intensjon, forekommer tilbakefall ofte. Etter en medianoppfølging på 5,2 år varierer tilbakefallsraten etter kirurgi fra 62 % for pasienter med stadium II sykdom til 76 % for pasienter med stadium III sykdom.

Følgende behandlinger er tilgjengelige til behandling av NSCLC i stadium II-IIIa

Stadium II:

- Kirurgi og adjuvant kjemoterapi (dvs. cellegiftbehandling etter operasjon) hos pasienter under 70 år
- Hvis inoperabel: stråleterapi, eventuelt kombinert med kjemoterapi

Stadium IIIa har ulike behandlingsalternativer:

- Samtidig kjemoradioterapi + immunoterapi (durvalumab)
- Sekvensiell kjemoradioterapi + immunoterapi (durvalumab)
- Kirurgi kan være aktuelt hos utvalgte pasienter, da ofte i kombinasjon med onkologisk behandling.

Anbefaling - adjuvant kjemoterapi:

- Kun aktuelt ved stadium II og III
- Det gis fire kurer cisplatin + pemetreksed (ikke-plateepitelkarsinom) eller cisplatin + vinorelbin (plateepitelkarsinom, eller dersom pemetreksed ikke kan gis)
- Start innen åtte uker fra operasjonstidspunkt
- Aktuelt hos pasienter ≤ 70 år i god allmenntilstand (ECOG 0-1)
- "Biologisk unge" > 70 år bør vurderes for adjuvant kjemoterapi, karboplatin kan da være et alternativ til cisplatin
- Radikalopererte pasienter i stadium Ib til III med påvist EGFR-mutasjon (delesjon i ekson 19 eller L858R) bør vurderes for adjuvant behandling i inntil 3 år med osimertinib. Kjemoterapi før oppstart EGFR-TKI vurderes gitt til disse etter vanlige rutiner.

Etter behandling med kurativ intensjon får pasienter oppfølging og etterkontroll. Hensikten med denne oppfølgingen er:

- Oppdage og håndtere eventuelle behandlingsrelaterte komplikasjoner i løpet av den første tiden
- Oppdage kuréerbare tilbakefall av den primære lungekreften
- Oppdage evt. ny primær lungekreft tidlig nok til at potensielt kurativ behandling kan gis

Behandling med aktuelt legemiddel

Den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen gjelder stadium II-IIIa sykdom etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi, med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1- ekspressjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.

RHFene/sykehusene har avtaler på immunterapi i legemiddelanbudet for onkologiske og kolonistimulerende legemidler. Atezolizumab (Tecentriq) inngår i anbudet som omhandler NSCLC immunterapi 1.linje for pasienter med PD-L1-uttrykk ≥ 50 % (annen tilgjengelig behandling) og NSCLC immunterapi 2.linje.

Aktuell indikasjon

Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi er indisert til adjuvant behandling, etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi, av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1- ekspressjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC

Virkningsmekanisme

PD-L1- hemmer, monoklonalt antistoff.

Dosering

Atezolizumab (Tecentriq) leveres som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i hetteglass. Anbefalt dose av atezolizumab (Tecentriq) er enten 840 mg administrert intravenøst hver andre uke, eller 1 200 mg administrert intravenøst hver tredje uke, eller 1 680 mg administrert

intravenøst hver fjerde uke. Dosereduksjoner av atezolizumab (Tecentriq) anbefales ikke. Behandlingsvarighet er 1 år, med mindre det forekommer sykdomstilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Behandlingsvarighet i mer enn 1 år er ikke undersøkt.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi er fatigue (30,1 %), nedsatt appetitt (21,3 %), kvalme (20,0 %), utslett (19,3 %), pyreksi (19,0 %), hoste (18,6 %), diaré (18,0 %), dyspné (17,2 %), artralgi (16,7 %), asteni (13,2 %), kløe (13,2 %), ryggsmarter (12,8 %), oppkast (12,5 %), urinveisinfeksjon (11,5 %) og hodepine (10,3 %).

Sikkerhetsdata fra den kliniske studien (*IMpower010*) (adjuvant behandling av NSCLC) var generelt konsistent med den etablerte sikkerhetsprofilen til PD-1/PD-L1- hemmere, og ingen nye bivirkninger ble observert i studien. Sikkerhetsprofilen til atezolizumab (Tecentriq) i *IMpower010* var generelt konsistent med den samlede sikkerhetsprofilen for monoterapi i avansert behandling. Forekomsten av immunmedierte bivirkninger var likevel høyere i *IMpower010* enn i den samlede monoterapipopulasjonen med avansert sykdom (57,7 % vs. 38,4 %). De fleste immunmedierte bivirkningene er reversible ved seponering av atezolizumab (Tecentriq) og oppstart av kortikosteroider.

Høyere frekvens av uvanlige, men klinisk relevante immunmedierte bivirkninger i adjuvant behandling sammenliknet med den samlede monoterapipopulasjonen ble observert, som immunmediert binyrebarksvikt (1,2 % vs. 0,4 %), myositt (0,8 % vs. 0,3 %), diabetes mellitus (0,8 % vs. 0,3 %), meningoencefalitt (0,8 % vs. 0,4 %), encephalitis (0,4 % vs. < 0,1 %), myokarditt (0,4 % vs. 0 %) og autoimmun hemolytisk anemi (0,4 % vs. 0,1 %). Høyere grad av behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger ble observert i *IMpower010* (18,2 %) sammenliknet med den samlede monoterapipopulasjonen (7,1 %). Behandlingsrelatert død på grunn av bivirkninger var 0,8 % i *IMpower010*, sammenliknet med 0,3 % i metastatisk setting. Dette var imidlertid enkeltstående hendelser og det ble ikke observert noen sikkerhetsmessige signaler som følge av disse dødsfallene.

For mer detaljer henvises det til godkjent [preparatomtale](#) for atezolizumab (Tecentriq).

Effektdokumentasjon

Effekten er basert på en åpen randomisert fase 3-multisenter studie (*IMpower010*) som inkluderte 1 280 pasienter med stadium IB – IIIA NSCLC, og sammenliknet effekt og sikkerhet av atezolizumab (Tecentriq) med støttebehandling («best supportive care»; BSC) etter fullstendig reseksjon og cisplatin-basert kjemoterapi. Alle pasientene hadde hatt komplett reseksjon og var kvalifisert til å motta opptil 4 sykluser med cisplatin-basert kjemoterapi. Etter behandling med cisplatin-basert kjemoterapi ble 1 005 pasienter randomisert 1:1 til å motta enten 1 200 mg atezolizumab (Tecentriq) ved intravenøs infusjon hver 3. uke i 16 sykluser eller BSC.

Studiens primære effektendepunkt var sykdomsfri overlevelse (DFS), mens total overlevelse (OS) var sekundær endepunkt.

- i hele intention-to-treat (ITT)-populasjonen
- alle randomiserte pasienter med stadium II-IIIa, og
- i subpopulasjonen med PD-L1-ekspresjon i ≥ 1 % av tumorcellene og stadium II – IIIa

Datakutt var 21.01.2021 og median oppfølgingstid i studien var da 32 måneder. På tidspunktet for DFS interimanalysen var OS-data umodne. Randomisering ble stratifisert etter sykdomsstadium, kjønn, histologi og PD-L1-ekspresjon

Subpopulasjonene med stadium II - IIIA og PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene bestod av 229 pasienter. I denne subpopulasjonen var median alder 62 år og gjennomsnittlig alder 61 år. 73 % var menn og 27 % var kvinner. 57 %, 42 % og 0,4 % hadde henholdsvis ECOG-status 0, 1 og 2.

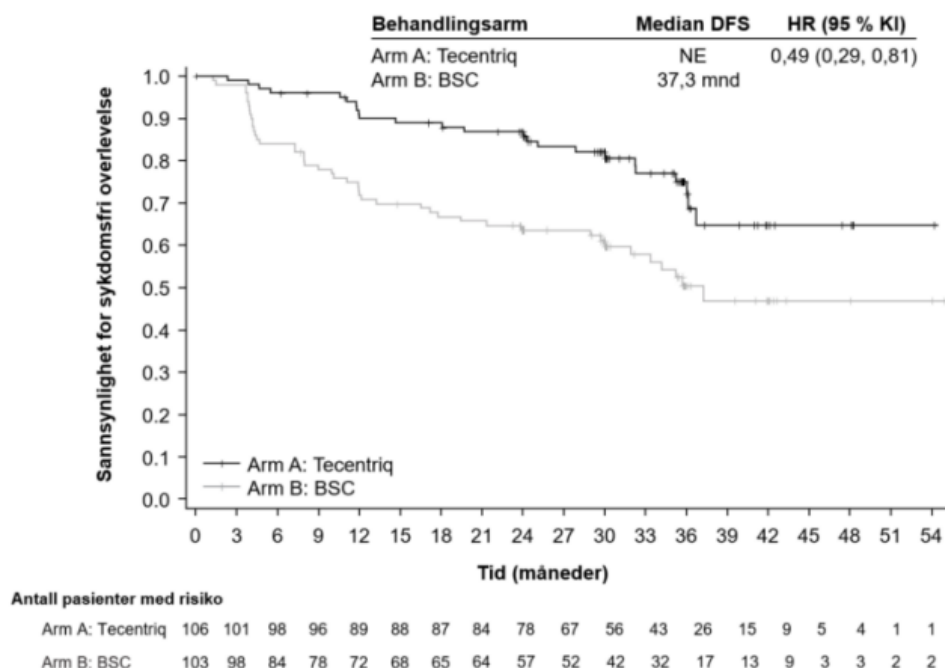
Effekten av atezolizumab (Tecentriq) var drevet av de 209 pasientene som hadde stadium II - IIIA og PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene, uten EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.

- Median DFS for atezolizumab (Tecentriq) var ikke estimerbar: NE (NE – NE)
- Median DFS for BSC var 37,3 måneder (30,1 – NE)
- Stratifisert HR var 0,49 [95% KI: 0,29 - 0,81]

Effekt-endepunkt	Arm A (Atezolizumab)	Arm B (Best støttende behandling)
Utpøvervurdert DFS	n = 106	n = 103
Antall hendelser (%)	24 (22,6 %)	45 (43,7 %)
Median varighet av DFS (måneder)	NE	37,3
95 % KI	NE, NE	30,1, NE
Stratifisert hasard ratio (95 % KI)	0,49 (0,29, 0,81)	
3-års DFS rate (%)	75,1	50,4

DFS = Sykdomsfri overlevelse; KI = Konfidensintervall; NE = Ikke estimerbart

Kaplan-Meier-kurven for DFS er presentert nedenfor.



Kaplan-Meier-kurve for sykdomsfri overlevelse i PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjon uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (IMpower010)

En eksplorativ analyse av umodne OS-data støttet trenden og ga en stratifisert HR på 0,39 [95% KI: 0,18 - 0,82]

Oppsummert

Studien viste en statistisk signifikant bedre sykdomsfri overlevelse ved behandling med atezolizumab (Tecentriq) som adjuvant behandling sammenliknet med BSC, ved ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi og høy risiko for tilbakefall, der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC. Hos pasienter med EGFR- eller ALK-mutasjon ble det ikke vist nytte av behandlingen (veldig begrenset data).

Helseøkonomi

Om pristilbudet

Roche har 23.08.2023 bekreftet at prisen for atezolizumab (Tecentriq) som skal ligge til grunn for beslutningen tilsvarende en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 870 000 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1200 mg administrert som i.v. infusjon hver 3. uke. Månedskostnaden for atezolizumab (Tecentriq) er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Beregninger av kostnadseffektivitet er ikke utført.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken. Dersom 50 pasienter årlig mottar ett år med adjuvant behandling med atezolizumab (Tecentriq) ved aktuell indikasjon tilsvarende dette en økning i årlige legemiddelutgifter på om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom atezolizumab (Tecentriq) beslutes innført på møte i Beslutningsforum 25.09.2023, kan legemidlet tas i bruk ved aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Innført 31.08.2022 *“Tecentriq bör användas vid adjuvant behandling efter komplett reseksjon och platinumbaserad kemoterapi hos vuxna med NSCLC med en hög risk för återfall och med tumörer som har ett PD-L1-uttryck på ≥ 50 % av tumörceller och som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC.”*
- Danmark: Innført 29.03.2023 *“Medicinerådet anbefaler atezolizumab som adjuverende behandling efter komplet reseksjon og platinbaseret kemoterapi hos voksne patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med høj risiko for tilbagefald, hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspresjon ≥ 50 %, og hvor patienten ikke har EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC.”*
- Skottland (SMC): Innført 08.08.2022 *“As monotherapy as adjuvant treatment following complete resection for adult patients with Stage II to IIIA (7th edition of the UICC/AJCC staging system) non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have PD-L1 expression on ≥ 50 % of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based adjuvant chemotherapy.”*
- England (NICE/NHS): Innført 28.09.2022 *“Atezolizumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for adjuvant treatment after complete tumour resection in adults with stage 2 to 3a non-small-cell lung cancer (NSCLC) whose: -tumours have the programmed cell death ligand-1 (PD-L1) biomarker expression on 50 % or more of their tumour cells and -whose disease has not progressed after platinum-based adjuvant chemotherapy.”*

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [Legemiddelverkets notat](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 05.09.2023

Sak til beslutning: ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1- ekspresjon i $\geq 50\%$ av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1- ekspresjon i $\geq 50\%$ av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat/(metodevurdering) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 05.09.2023 klarert at notatet og prisnotatet 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

ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi indisert til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspressjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	07.10.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.11.2021 oppdatert 13.02.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	21.09.2017/07.06.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	09.08.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	23.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	23.08.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	28.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	6 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.09.2023
Beslutning i Beslutningsforum	25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 28.08.2023

ID2021_128: Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i $\geq 50\%$ av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.

Bakgrunn

Det vises til notat til Bestillerforum datert 23.08.2023, hvor Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om Tecentriq i henhold til Bestillerforums beslutning i sak 126-22 og godkjent preparatomtale.

Tecentriq har flere indikasjoner ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):

- I kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin som førstelinjebehandling av voksne med metastatisk, ikke-plateepitel NSCLC. Ved EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC er kombinasjonen indisert kun etter at egnede målrettede behandlinger har mislyktes. (ID2018_031, innført 21.09.2020 for EGFR-mutasjon eller er ALK-positiv som ikke lenger har nytte av målrettet behandling.)
- I kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin som førstelinjebehandling av voksne med metastatisk NSCLC som ikke er EGFR-mutant eller ALK-positiv. (ID2019_036 ikke-plateepitelkarsinom. Metodevurdering bestilt)
- Førstelinjebehandling som monoterapi av voksne med metastatisk NSCLC med tumorceller som har PD-L1-ekspresjon $\geq 50\%$ eller $\geq 10\%$ tumorinfiltrerende immunceller som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC. (ID2020_006, Innført 30.08.2021)
- Etter tidligere kjemoterapi som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk NSCLC. Pasienter med EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC bør også ha mottatt målrettede behandlinger før de mottar atezolizumab. (ID2016_045. Innført til PD-L1 positive, 02.02.2018) (ID2019_051, Innført 20.03.2020 til PD-L1 negative med plateepitelkarsinom)



Gjeldende bestilling omfatter Tecentriq som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall. Dagens behandling av pasienter i dette sykdomsstadiet består primært av støttebehandling («best supportive care»; BSC) bestående av oppfølging og etterkontroll, med den hensikt å oppdage og håndtere eventuelle komplikasjoner, eller tilbakefall. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 50 nye pasienter hvert år er aktuelle for adjuvant behandling med Tecentriq ved gjeldende indikasjon.

Godkjenningen av Tecentriq ved aktuell indikasjon er basert på resultater fra den åpne, randomiserte, kontrollerte fase 3-studien IMpower010. Studien inkluderte 229 pasienter med NSCLC i stadium II–IIIA med PD-L1-ekspresjon $\geq 50\%$, som hadde gjennomført komplett reseksjon etterfulgt av platinabasert kjemoterapi, som ble randomisert til å motta enten adjuvant atezolizumab hver 3. uke i 16 sykluser, eller BSC. Ifølge Legemiddelverket ble det demonstrert statistisk signifikant bedre sykdomsfri overlevelse ved behandling med adjuvant atezolizumab sammenlignet med BSC, og en eksplorativ analyse av umodne totaloverlevelseshdata støttet denne trenden.

I henhold til godkjent preparatomtale er behandlingstiden ved aktuell indikasjon 1 år, med mindre sykdomstilbakefall eller uakseptabel toksisitet inntreffer.

Det er ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad for de aktuelle pasientene, men i en tidligere metodevurdering av adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB–IIIA ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner (ID2020_106) har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 7–9 kvalitetsjusterte leveår¹.

Pristilbud

Roche har 23.08.2023 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
096201	Tecentriq 1200mg, 1 hetteglass	50 069,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 870 000 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1200 mg administrert som i.v. infusjon hver 3. uke. Månedskostnaden for Tecentriq er om lag [redacted] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet ved Tecentriq som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall.

¹ https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_106_Osimertinib_Tagrisso_monoterapi-%20adjuvant%20behandling-%20NSCLC-%20subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurd._offentlig%20versjon.pdf



Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken. Dersom 50 pasienter årlig mottar ett år med adjuvant behandling med Tecentriq ved aktuell indikasjon tilsvarer dette en økning i årlige legemiddelutgifter på om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Tecentriq besluttes innført på møte i Beslutningsforum 25.09.2023, kan legemidlet tas i bruk ved aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av atezolizumab (Tecentriq) til adjuvant behandling av NSCLC i andre land

Sverige: Innført 31.08.2022²

Danmark: Innført 29.03.2023³

Skottland (SMC): Innført 08.08.2022⁴

England (NICE/NHS): Innført 28.09.2022⁵

Oppsummering

Legemiddelverket har i denne saken kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon av effekt og sikkerhet ved bruk av Tecentriq som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall. Beregninger av kostnadseffektivitet er ikke utført. Med tilbudt pris vil en innføring av Tecentriq til aktuell indikasjon medføre en økning i årlige legemiddelutgifter på om lag [REDACTED] (RHF-AUP) forutsatt at 50 pasienter årlig mottar slik behandling. Dersom Tecentriq besluttes innført på møte i Beslutningsforum 25.09.2023, kan legemidlet tas i bruk ved aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

² <https://janusinfo.se/download/18.65acafe5182e9bf8eae43eb2/1661949777525/Tecentriq-adjuvant-vid-NSCLC-220831.pdf>

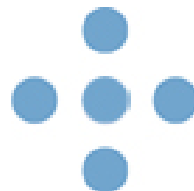
³ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/atezolizumab-tecentriq-lungekraeft>

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2492/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta823/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	23.08.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.08.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	23.08.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	28.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	6 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 106 – 2023 ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) innføres til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Følgende kriterier legges til grunn for behandling:

1. Responsevaluering i første syklus bør skje tidlig, allerede mellom dag 14-21
 - Venetoklaks bør stoppes dersom <5 % blaster i benmarg
 - Syklus 2 utsettes til nøytropeni og trombocytopeni er grad 2 eller bedre.

- Dersom grad 4 trombocytopeni eller nøytropeni varer 7 dager etter at venetoklaks er stoppet, skal venetoklaks i syklus 2 gis kun i 21 dager
 - Dersom grad 4 nøytropeni eller trombocytopeni varer 7 dager i syklus 3 eller senere, skal venetoklaks i påfølgende syklus gis i 7 dager kortere behandlingstid
2. Hvis pasienten ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt i form av komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig normalisering av blodtall (CRi) etter to sykluser på 28 dager, bør behandling med venetoklaks seponeres.
 3. Hvis pasienten har oppnådd varig CR eller CRi i 12 måneder, bør seponering av venetoklaks vurderes.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) innføres til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

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

Følgende kriterier legges til grunn for behandling:

1. Responseevaluering i første syklus bør skje tidlig, allerede mellom dag 14-21
 - Venetoklaks bør stoppes dersom <5 % blaster i benmarg
 - Syklus 2 utsettes til nøytropeni og trombocytopeni er grad 2 eller bedre.
 - Dersom grad 4 trombocytopeni eller nøytropeni varer 7 dager etter at venetoklaks er stoppet, skal venetoklaks i syklus 2 gis kun i 21 dager
 - Dersom grad 4 nøytropeni eller trombocytopeni varer 7 dager i syklus 3 eller senere, skal venetoklaks i påfølgende syklus gis i 7 dager kortere behandlingslengde
2. Hvis pasienten ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt i form av komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig normalisering av blodtall (CRi) etter to sykluser på 28 dager, bør behandling med venetoklaks seponeres.

3. Hvis pasienten har oppnådd varig CR eller CRi i 12 måneder, bør seponering av venetoklaks vurderes.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt bruksområde for et legemiddel tidligere innført i Nye metoder. I henhold til bestilling har Statens legemiddelverk gjennomført en hurtig metodevurdering ID2020_087 og vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet for bruk av venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi, og godkjent preparatomtale.

Legemiddelverket sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie. Vurdering av relativ effekt av behandling med venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med HMA sammenliknet med HMA alene hos pasienter med nydiagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi er utredet og publisert i [EUnetHTA PTJA16](#). Legemiddelverket henviser til denne utredningen der det er relevant

Saken ble utsatt i Beslutningsforum 22.05.2023 da man hadde behov for noe mer utredning og ny dialog med fagmiljø. Fagmiljøet ble bedt om å komme med innspill til klare kriterier for evaluering av respons og stoppkriterier for behandlingen ved en eventuell innføring av venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med HMA til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

Det ble avholdt et møte med fageksperter oppnevnt fra Helse Sør-Øst og Helse Vest i juni 2023. I tillegg deltok deltagere fra Sykehusinnkjøp, Legemiddelverket og sekretariatet til Nye metoder.

I etterkant av møtet har fagekspertene spilt inn følgende kriterier:

1. Responseevaluering i første syklus bør skje tidlig, allerede mellom dag 14-21
 - Venetoklaks bør stoppes dersom <5% blaster i benmarg
 - Syklus 2 utsettes til nøythropeni og trombocytopeni er grad 2 eller bedre.
 - Dersom grad 4 trombocytopeni eller nøythropeni varer 7 dager etter at venetoklaks er stoppet, skal venetoklaks i syklus 2 gis kun i 21 dager
 - Dersom grad 4 nøythropeni eller trombocytopeni varer 7 dager i syklus 3 eller senere, skal venetoklaks i påfølgende syklus gis i 7 dager kortere behandlingsslengde
2. Hvis pasienten ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt i form av komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig normalisering av blodtall (CRi) etter to sykluser på 28 dager, bør behandling med venetoklaks seponeres.
3. Hvis pasienten har oppnådd varig CR eller CRi i 12 måneder, bør seponering av venetoklaks vurderes.

Kriterier for evaluering av respons og stoppkriterier for behandling er i henhold til: *[Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN | Blood | American Society of Hematology] Link: [Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)

Nye kriterier er basert på annen dosering og stoppregler for venetoklaks enn i den kliniske studien som var grunnlaget for effekt og sikkerhet i metodevurderingen. Kriteriene vil gi redusert forbruk av venetoklaks, men innsendt dokumentasjon gir ikke grunnlag for å vurdere påvirkningen foreslåtte behandlingskriterier kan ha på effekten. Legemiddelverket har derfor ikke oppdatert metodevurderingen.

Sykehusinnkjøp har hatt dialog med firma om pristilbudet.

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

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum.

Venetoklaks (Venclyxto) er innført:

- i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. ID2019_100 (Sak 057-2021)
- i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer. ID2018_017 (Sak 79-2019).

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen

Leukemi (blodkreft) deles inn i akutte og kroniske. AML er den vanligste formen for leukemi hos voksne. AML er en alvorlig, raskt utviklende sykdom, med høy dødelighet. Faktorer som kan bidra til at sykdommen utvikles er arvelighet, stråling og enkelte kjemikalier. Vanlige symptomer er utmattelse (fatigue) og tydelig blekhet i hud og slimhinner

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at AML for denne populasjonen behandlet med azacitidin har et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY ved antatt alder på 70 – 76 år ved oppstart av behandling.

Pasientgrunnlag i Norge

Det estimeres at det hvert år i Norge vil være om lag 60 nye pasienter med AML som vil kunne være aktuelle for behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin når de er uegnet for intensiv kjemoterapi.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet et [nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer](#), sist oppdatert i desember 2021. Mange eldre pasienter over 75 år og enkelte yngre pasienter med komorbiditet vil ikke tolerere intensiv kjemoterapi. For disse pasientene vil alternativet være sykdomsstabiliserende behandling med HMA (dvs. azacitidin eller decitabin) eller lav dose cytarabin. Medisinske fageksperter bekrefter at dagens behandling til disse pasientene er azacitidin, og at kriteriene som ble brukt i den aktuelle kliniske studien VIALE-A, for å selektare pasienter som er uegnet for kjemoterapi, stemmer relativt godt med norsk klinisk praksis.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

AML: I kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne med nylig diagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

Virkningsmekanisme

Venetoklaks (Venclyxto) virker ved at det blokkerer et protein i kroppen som kalles B-cellelymfom (BCL)-2, et anti-apoptotisk protein. Dette proteinet hjelper kreftcellene til å overleve, og det er vist overekspresjon av BCL-2 i AML-celler. Blokkering av dette proteinet vil bidra til å drepe og redusere antallet kreftceller. Det forsinkers også forverring av sykdommen.

Dosering

AML: Dagsdosen titreres opp over 3 dager sammen med azacitidin eller decitabin. Profylaktiske tiltak i henhold til [preparatomtalen](#) bør følges.

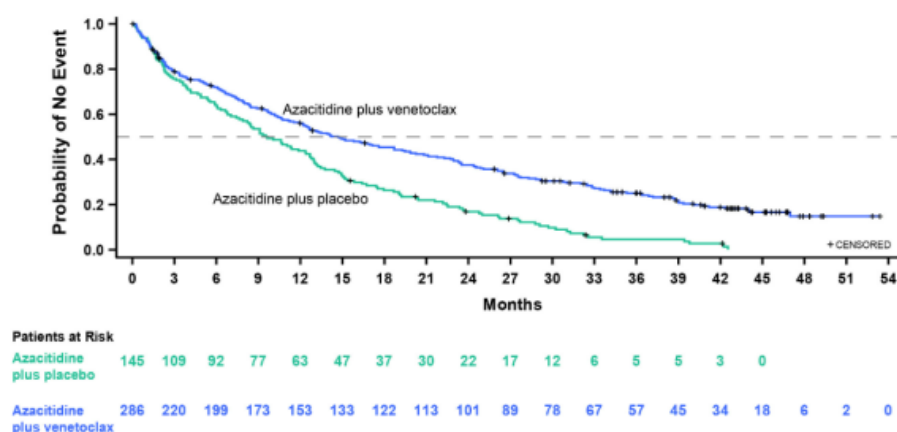
Bivirkninger

AML: I VIALE-A-studien var de hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 20\%$) av en hvilken som helst grad hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med azacitidin trombocytopeni, nøyttropeni, febril nøyttropeni, kvalme, diaré, oppkast, anemi, fatigue, pneumoni, hypokalemi og nedsatt appetitt. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ($\geq 5\%$) hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med azacitidin var febril nøyttropeni, pneumoni, sepsis og blødning. For ytterligere informasjon se godkjent [preparatomtale](#).

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen kommer fra en randomisert dobbeltblindet kontrollert fase 3- studie med venetoklaks (Venclyxto) + azacitidin som intervensjon og placebo + azacitidin som komparator (VIALE-A). Totalt 431 pasienter ble randomisert: 286 til venetoklaks (Venclyxto) + azacitidin-armen og 145 til placebo + azacitidin-armen. Det primære effektendepunktet i studien var total overlevelse (OS), målt fra dato for randomisering til død av en hvilken som helst årsak og kombinert CR-rate (komplett remisjon + komplett remisjon med ufullstendig hematologisk restitusjon [CR+CRi]). Den oppdaterte siste planlagte OS-analysen med datakutt 1. desember 2021 hadde en median oppfølgingstid 43,2 måneder.

- Median OS var 14,7 måneder (95 % KI 12,1 til 18,7) i venetoklaks (Venclyxto) + azacitidin-armen og 9,6 måneder (95 % KI 7,4 til 12,7) i azacitidin-armen, med en statistisk signifikant forbedring av OS (HR 0,58; 95 % KI 0,47 til 0,72). Det var 49 pasienter igjen i studien ved dette tidspunktet.



Figur 21 Kaplan-Meier kurver for OS fra VIALE-A fra datakutt 1.12.2021 (5)

Responsrater målt som komplett remisjon (CR) + komplett remisjon uten fullstendig hematologisk restitusjon (CRi) (benevnt CR/CRi videre) var også signifikant forbedret med venetoklaks (Venclyxto) + azacitidin sammenliknet med azacitidin alene.

Studien er relevant for denne metodevurderingen og resultatene vurderes å være overførbare til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at effektdataene fra VIALE-A viser en mereffekt av behandling med venetoklaks (Venclyxto) i tillegg til azacitidin for pasienter med AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi. Data fra den oppdaterte analysen der oppfølgingstiden var doblet bekreftet en mereffekt av venetoklaks (Venclyxto) i forhold til azacitidin alene. Samtidig er det ikke noe platå i hverken EFS eller OS kurvene som kan antyde kurasjon.

Helseøkonomi

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. På forespørsel leverte AbbVie en oppdatert analyse basert på de nyeste resultatene fra VIALE_A. Legemiddelverket har gjort en del endringer i forutsetningene som AbbVie har lagt til grunn i sin grunnanalyse.

- Gjennomsnittsalder ved oppstart av behandling er endret fra 70 år til 75 år
- Parametrisk framskrivning av OS er endret fra eksponentiell til generalisert gamma i azacitidin-armen
- Parametrisk framskrivning av EFS er endret fra generalisert gamma til Weibull for venetoklaks + azacitidin-armen
- Resultat hvor framskrivning av EFS er gjort med en generalisert gamma funksjon er inkludert i en scenarioanalyse
- Endret tidspunkt for inntreden av langtidsoverlevelse (kurasjon) fra 5 år i venetoklaks + azacitidin-armen til ingen antagelse om langtidsoverlevelse (kurasjon)
- Behandlingsvarigheten endret fra stoppregel etter maksimalt 2,5 år i begge armer til behandlingsslengde som i VIALE-A i begge armer
- Justert nyttevekter slik at disse er basert på britiske tariffer, konvertert til EQ-5D-3L og aldersjustert
- Endret doseintensitet for venetoklaks (Venclyxto) fra 39 % basert på AbbVies antagelser til 60 % som i VIALE-A for venetoklaks (Venclyxto) + azacitidin-armen
- Endret kostnad for sykehusinnleggelse og livets slutfase i samsvar med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, maksimal AUP uten mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår (LY). Diskonterte tall. Per pasient.

	Venetoklaks + azacitidin	Azacitidin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 043 475	1 272 544	770 931
Totale QALYs	1,37	0,73	0,64
Totale leveår	1,94	1,03	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 196 157 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	845 813 NOK/LY		

Merkostnad for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med azacitidin sammenlignet med azacitidin monoterapi er (Tabell 1):

- 1 200 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP)
- 850 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP).

AbbVie har tilbudt en prisrabatt for venetoklaks (Venclyxto). Merkostnad for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med azacitidin sammenliknet med azacitidin monoterapi ved bruk av rabattert pris for alle legemidlene i analysen er:

- [redacted] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for venetoklaks (Venclyxto) (LIS-priser)
- [redacted] per vunnet leveår med en prisrabatt for venetoklaks (Venclyxto) (LIS-priser)

AbbVie sin grunnanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra AbbVie sin analyse, maksimal AUP uten mva.

	Venetoklaks + azacitidin	Azacitidin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 243 811	921 365	322 445
Totale QALYs	1,91	0,81	1,09
Totale leveår	2,37	1,03	1,34
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	294 909 NOK		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	240 912 NOK		

Scenarioanalyse

Legemiddelverket har i tillegg utført noen scenarioanalyser for å utforske usikkerheten knyttet til beregningene og forutsetninger. For mer detaljer rundt dette henvises det til [metodevurderingen](#).

Scenarier:

1. Framskrivning av EFS venetoklaks + azacitidin: Generalisert gamma framskrivning forutsetter lenger EFS med marginalt økt QALY-gevinst i stadiet EFS med CR/CRi og reduserte inkrementelle kostnader, hovedsakelig fordi postprogresjonskostnader går ned.
2. Livskvalitetsvekter: Legemiddelverket mottok livskvalitetsvekter for helsestadiet EFS samlet, og ønsket å teste ut hvordan dette påvirket analysen. Dette gir totalt sett en beskjeden økning i IKER.
3. Alder: Yngre pasienter gir marginal økning i QALY i helsestadiet EFS med CR/CRi i venetoklaks + azacitidin-armen, men i azacitidin-armen er tilsvarende QALY-gevinst redusert. Samtidig er det marginalt økte postprogresjonskostnader i venetoklaks + azacitidin-armen.

Legemiddelverkets vurdering

Dataene for relativ effekt, livskvalitet og sikkerhet kommer fra en godt designet studie der venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med azacitidin sammenliknes direkte mot relevant komparator i en populasjon som også er overførbar til norsk klinisk praksis. I den oppdaterte analysen er det liten usikkerhet rundt relativ effekt da dataene er svært modne.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert mener at kurasjonsbegrepet er flytende, og at det er vanskelig å sette et tidspunkt for når pasienter som mottar venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med azacitidin potensielt kan ansees som kurert. Medisinske fageksperter vurderte at kurasjon etter behandling med azacitidin monoterapi ikke kan forventes, men at kurasjon kan være mulig for venetoklaks (Venclyxto) + azacitidin hvis komplett remisjon varer fra over 5 år til mer enn 6-7 år etter start på behandling. Antagelsen om langtidsoverlevelse/«kurasjon» fra 5 år har en del å si for helsegevinst som blir beregnet i den helseøkonomiske modellen.

- Legemiddelverket mener at de oppdaterte dataene fra VIALE-A ikke støtter at det kan modelleres kurasjon i den helseøkonomiske analysen. Ved Legemiddelverkets valg av framskrivning og tidshorisont er det likevel fortsatt noen få pasienter i live i venetoklaks (Venclyxto) + azacitidin armen fram til om lag år 15.
- Legemiddelkostnader for venetoklaks (Venclyxto), og dermed doseintensitet og behandlingsvarighet, har stor betydning for kostnadseffektiviteten. Det er usikkerhet knyttet til estimat for en gjennomsnittsdose av venetoklaks (Venclyxto) i klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er riktig å anvende gjennomsnittsdosen i VIALE A, som

inkluderer behandlingsavbrudd og dosereduksjoner og reflekterer effektdata brukt i den helseøkonomiske analysen.

- I den oppdaterte analysen har AbbVie brukt en vesentlig lavere doseintensitet begrunnet med at en større andel av pasientene i norsk klinisk praksis vil bruke sopphekkende midler, CYP3A hemmere (hovedsakelig soppmidlene flukonazol eller posakonazol) samtidig med venetoklaks (Venclyxto). Ved samtidig bruk av CYP3A hemmere, anbefales det redusert dose (50-75 % reduksjon) av venetoklaks (Venclyxto) i preparatomtalen. Det er en mulighet for at doseringen av venetoklaks (Venclyxto) i klinisk praksis vil være lavere enn gjennomsnittsdosen fra VIALE A fordi en større andel vil få CYP3A hemmere enn det som ble rapportert i VIALE A (hvor 20 % fikk CYP3A hemmere).
- Venetoklaks (Venclyxto) er tatt i bruk hos noen pasienter med AML og basert på kartlegginger som AbbVie har gjort ved sykehus i ulike helseregioner er det svært ulik praksis når det gjelder samtidig bruk av CYP3A hemmer både mht. andel som får slike legemidler og behandlingsvarighet.
- Det er anbefalt i preparatomtalen at behandling med venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med HMA forsettes til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Legemiddelverket mener at behandlingsvarighet i analysen bør være i samsvar med den som er rapportert i studien, dvs. uten behandlingsstopp for alle pasienter etter 2,5 år

Om pristilbudet

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

Behandling med venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et HMA skal i henhold til preparatomtalen fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet observeres. I henhold til de foreslåtte behandlingskriteriene bør seponering av venetoklaks (Venclyxto) vurderes for pasienter som har oppnådd varig CR eller CRi i 12 måneder.

Venetoklaks (Venclyxto) skal benyttes i kombinasjon med azacitidin, med dose 75 mg/m² på dag 1-7 i hver 28-dagers syklus. Kostnaden per syklus azacitidin er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom venetoklaks (Venclyxto) innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 25.09.2023, kan denne metoden tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel ingår i högkostnadsskyddet med begränsning (16.12.2021)
- Danmark: Medicinrådet anbefaler venetoclax i kombination med subkutant azacitidin til førstelinjebehandling af patienter med kræftsygdommen akut myeloid leukæmi, som ikke kan behandles med intensiv kemoterapi. (22.9.2022)
- Skottland (SMC): venetoclax is accepted for use within NHSScotland in combination with a hypomethylating agent for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy. (11.4.2022)
- England (NICE/NHS): Venetoclax with azacitidine is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated acute myeloid leukaemia in adults when intensive chemotherapy is unsuitable. It is recommended only if the company provides venetoclax according to the commercial arrangement. (2.2.2022)

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. [Innspill fra firma](#) til metodevurderingsrapporten publisert 19.04.2023
4. [Innspill fra firma](#) publisert 31.08.2023
5. [Innspill til metodevurderingsrapporten](#) fra Blodkreftforeningen
6. [Innspill til arbeidet med oppdraget hos Statens Legemiddelverk](#) publisert 03.03.2023
7. [Innspill til arbeidet med oppdraget hos Statens Legemiddelverk](#) publisert 09.02.2023
8. [Innspill fra Helse Fonna publisert](#) 24.04.2023
9. [Innspill fra St. Olav Hospital publisert](#) 24.04.2023
10. [Innspill fra Haukeland](#) Universitetssykehus publisert 19.05.2023
11. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
12. Lenke til rapport [Metodevurdering](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 25.04.2023

Sak til beslutning: ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) - Kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) - Kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 24.04.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_087 Ventoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.09.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.10.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	05.12.2016/19.05.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19.05.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22.06.2021 15.09.2021 – Gitt beskjed om mottak og mangler 27.10.2021 – Fullstendig dokumentasjon
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	07.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	466 dager hvorav 157 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 309 dager. -Tid før saken ble fordelt hos Legemiddelverket (kø) og fullstendig dokumentasjon til å starte metodevurderingen ble mottatt: 127 dager. -Nye opplysninger mottatt først 26.01.23 om faktisk gjennomsnittsdosering i hovedstudien (VIALE-A), medførte at Legemiddelverkets analyser måtte oppdateres
Møte med fagmiljø	22.06.2023
Mottatt endelig innspill	14.08.2023
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	Første gang 19.01.2023/ Sykehusinnkjøp fikk i oppdrag om å gå i ny dialog med Abbvie vedrørende pris 14.08.23
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Første gang 23.01.2023/16.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	Første gang 12.04.2023/23.08.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	Første gang 18.04.2023/30.08.2023

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	Første gang 90 dager hvorav 80 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager/ 15 dager hvorav 8 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	Første gang 25.04.2023/
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023 utsatt ny vurdering 25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30. august 2023

ID2020_087: Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi. Oppdatert prisnotat etter foreslåtte kriterier for behandling.

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering av 7.3.2023.

I metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av venetoklaks i kombinasjon med hypometylerende legemiddel (HMA) sammenlignet med HMA alene.

Legemiddelverket har estimert at det hvert år i Norge vil være om lag 60 nye pasienter med AML som vil kunne være aktuelle for behandling med venetoklaks i kombinasjon med azacitidin når de er uegnet for intensiv kjemoterapi.

Saken ble trukket fra agendaen til Beslutningsforum 22.05.2023. Siden da har det vært dialog med fagmiljøet, som har satt følgende kriterier for behandling med venetoklaks i kombinasjon med HMA til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi:

1. Responseevaluering i første syklus bør skje tidlig, allerede mellom dag 14-21. Venetoklaks bør stoppes dersom <5% blaster i benmarg. Syklus 2 utsettes til nøytropeni og trombocytopeni er grad 2 eller bedre. Dersom grad 4 trombocytopeni eller nøytropeni varer 7 dager etter at venetoklaks er stoppet, skal venetoklaks i syklus 2 gis kun i 21 dager. Dersom grad 4 nøytropeni eller trombocytopeni varer 7 dager i syklus 3 eller senere, skal venetoklaks i påfølgende syklus gis i 7 dager kortere behandlingsslengde. (*Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the European leukemia Net)



2. Hvis pasienten ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt i form av komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig normalisering av blodtall (CRi) etter to sykluser på 28 dager, bør behandling med venetoklaks seponeres.
3. Hvis pasienten har oppnådd varig CR eller CRi i 12 måneder, bør seponering av venetoklaks vurderes.

Behandlingskriteriene er kun gjeldende for denne indikasjonen av venetoklaks.

Pristilbud

Abbvie har 23.08.2023 etter ny prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
115754	Venclyxto Tablett, 10 mg, 14 stk	7 612,50 NOK	
537354	Venclyxto Tablett, 50 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
538776	Venclyxto Tablett, 100 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
528542	Venclyxto Tablett, 100 mg, 14 stk	12 657,90 NOK	
532535	Venclyxto Tablett, 100 mg, 112 stk	78 747,40 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 026 529 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 400 mg én gang daglig i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Venclyxto er om lag [redacted] RHF-AUP.

Behandling med venetoklaks i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet observeres. I henhold til de foreslåtte behandlingskriteriene bør seponering av venetoklaks vurderes for pasienter som har oppnådd varig CR eller CRi i 12 måneder.

Venetoklaks skal benyttes i kombinasjon med azacitidin, med dose 75 mg/m² på dag 1-7 i hver 28-dagers syklus. Kostnaden per syklus azacitidin er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 200 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 23.08.2023 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet at akutt myelogen leukemi for denne populasjonen behandlet med azacitidin har et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY ved antatt alder på 70 – 76 år ved oppstart av behandling.



Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	52 millioner NOK
Avtalepris mottatt 12.4.2023 inkl. mva.	

Det er ikke utført oppdaterte analyser av budsjettkonsekvenser. De foreslåtte behandlingskriteriene vil sannsynligvis medføre reduserte kostnader for behandling med venetoklaks og dermed redusere budsjettkonsekvensene noe.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom venetoklaks innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 25.09.2023, kan denne metoden tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av venetoklaks (Venclyxto) i andre land

Sverige: Venclyxto i kombination med ett hypometylerande läkemedel ingår i högkostnadsskyddet med begränsning (16.12.2021)¹

Danmark: Medicinrådet anbefaler venetoclax i kombination med subkutan azacitidin til førstelinjebehandling af patienter med kræftsygdommen akut myeloid leukæmi, som ikke kan behandles med intensiv kemoterapi. (22.9.2022)²

Skottland (SMC): venetoclax is accepted for use within NHSScotland in combination with a hypomethylating agent for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy. (11.4.2022)³

England (NICE/NHS): Venetoclax with azacitidine is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated acute myeloid leukaemia in adults when intensive chemotherapy is unsuitable. It is recommended only if the company provides venetoclax according to the commercial arrangement. (2.2.2022)⁴

¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-12-17-venclyxto-i-kombination-med-ett-hypometylerande-lakemedel-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=venclyxto>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/venetoclax-venclyxto-i-kombination-med-et-hypometylerende-stof-akut-myeloid-leukaemi>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/venetoclax-venclyxto-full-smc2412/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta765/chapter/1-Recommendations>



Oppsummering

Legemiddelverkets metodevurdering er oppdatert med pristilbudet fra Abbvie. Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) er om lag [redacted] ved behandling med veneoklaks+azacidin sammenlignet med axacidin alene. Legemiddelverket har beregnet at AML for denne populasjonen behandlet med azacidin har et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY ved antatt alder på 70 – 76 år ved oppstart av behandling. [redacted]

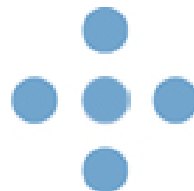
De foreslåtte behandlingskriteriene vil sannsynligvis medføre reduserte kostnader for behandling med venetoklaks. Det er imidlertid ikke utført oppdaterte analyser som beregner kostnad per QALY når man endrer forutsetningene i analysene til å omfatte de foreslåtte behandlingskriteriene.

Dersom venetoklaks innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 25.09.2023, kan denne metoden tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	Sykehusinnkjøp fikk i oppdrag om å gå i ny dialog med Abbvie vedrørende pris 14.08.23
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	16.08.23	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	23.08.23	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	15 dager hvorav 8 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 107 – 2023 ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer

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

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Venetoklaks (Venclyxto) innføres ikke i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer.

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst

Dato: 15.09.2023

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

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

ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at venetoklaks (Venclyxto) ikke innføres i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer.

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

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har for ID2019_096 utarbeidet et notat for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med Brutons tyrosinkinase (BTK)- eller B-celle lymfom (BCL)-2-hemmer, og godkjent preparatomtale.

AbbVie har ikke levert inn dokumentasjon som kan informere en metodevurdering iht. den opprinnelige bestillingsordlyden i ID2019_096. Imidlertid mottok Legemiddelverket 12.01.2022 en skriftlig argumentasjon fra AbbVie som firma mener opplyser saken. Dette begrunner AbbVie med at bestillingen burde forenkles (løp A) og at dokumentasjon i henhold til bestilt løp derfor ikke er nødvendig. Innsendt dokumentasjon fra AbbVie inneholder ingen informasjon om kliniske studier eller annen effektdokumentasjon som kunne støttet utformingen av et beslutningsgrunnlag i henhold til bestillingen, slik Legemiddelverket har etterspurt i formøte.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab har en nytte som overstiger risikoen ved til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. Behandlingsprinsippet er kjent fra før og Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemiddelet, både til den aktuelle og andre indikasjoner. Legemiddelverket har også tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud.

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022, og vurderer at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2019_096 forenkles ytterligere. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra AbbVie. Legemiddelverket har oppsummert relevant, offentlig tilgjengelig dokumentasjon om venetoklaks (Venclyxto) til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har mottatt minst én tidligere behandling og foretatt en gjennomgang av beslutninger i et utvalg av andre land.

Saken ble utsatt i Beslutningsforum 22.05.2023 da man ønsket å eventuelt se denne på nytt i lys av ID 2020_087. Det har ikke tilkommet nye opplysninger til metodevurderingen eller ny pris i denne saken.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum:

Venetoklaks (Venclyxto) er innført:

- I kombinasjon med et anti-CD20- antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. ID2019_100 (Sak 057-2021)
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos voksne pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere. ID2018_017 (Sak 79-2019)

Fra [Legemiddelverkets notat](#)

Om sykdommen

KLL er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden og utgjør nær halvparten av alle tilfeller av leukemi hos pasienter over 65 år. Det er ca. 350 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år.

Alvorlighet og prognosetap

Det er ikke beregnet alvorlighet og prognosetap i denne saken.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.

Øvrige indikasjoner i KLL:

- I kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL.
- Som monoterapi til behandling av KLL med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet.
- Som monoterapi til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med både kjemoimmunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet.

Virkningsmekanisme

Potent, selektiv hemmer av B-celle-lymfom-2, et antiapoptotisk protein.

Dosering

Til pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling har venetoklaks (Venclyxto) følgende doseringsregimer: Startdose 20 mg 1 gang daglig i 7 dager. For å redusere tumormasse og risikoen for tumorlysesyndrom økes dosen gradvis over 5 uker opp til daglig dose på 400 mg.

I kombinasjon med rituksimab, tidsavgrenset behandling:

Post-titreringsdose 400 mg 1 gang daglig. Venetoklaks (Venclyxto) tas i 24 måneder fra syklus 1. Rituksimab administreres i syklus 2-6 etter at pasienten har fullført dosetitreringsplanen av venetoklaks (Venclyxto). Hver syklus à 28 dager. Monoterapi, kontinuerlig behandling: Post-titreringsdose 400 mg 1 gang daglig. Behandlingen fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller til den ikke lenger tolereres.

Bivirkninger

Ifølge preparatomtalen er de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av enhver grad hos pasienter i MURANO studien som fikk venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab; nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) er pneumoni, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom. Se godkjent [preparatomtale](#) for mer informasjon.

Behandling i norsk klinisk praksis

Legemiddelverket har ikke beskrevet behandling i klinisk praksis for pasienter som tidligere er behandlet med signalveishemmer.

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab ved relapsert/refraktær (R/R) KLL er dokumentert i fase III studien MURANO. I studien var bendamustin/rituksimab (BR) sammenlignende behandling. I studien hadde kun 3 % (5 pasienter) av pasientene behandlet med venetoklaks fått signalveishemmere som tidligere behandling. Det henvises til [preparatomtale](#) for ytterligere informasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har undersøkt beslutninger fra relevante land, Sverige, Danmark, England og Skottland. Samtlige av disse refunderer venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling uten å spesifisere tidligere behandling. En eventuell innføring av venetoklaks (Venclyxto) + rituksimab ved denne indikasjonen vil føre til at pasienter som er behandlet med signalveishemmere i tidligere linjer kan få tilbud om en ekstra behandlingslinje.

Legemiddelverket har ikke tatt stilling til hva som er relevant sammenligningsalternativ i behandlingslinjen som omfattes av foreliggende bestilling (ID2019_096).

Helseøkonomi Om pristilbudet

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

Oppstart av behandling med venetoklaks (Venclyxto) følger en dosetitreringsplan de fire første ukene, kostnaden det første år er dermed noe lavere. Venetoklaks (Venclyxto) skal benyttes i kombinasjon med rituksimab, kostnaden for 6 sykluser rituksimab totalt er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert relativ effekt av venetoklaks (Venclyxto) i behandlingslinjen etter BTK- eller BCL-2-hemmer, fordi det ikke foreligger kliniske data som kan belyse dette. Legemiddelverket skriver at «Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab ved relapsert/refraktær (R/R) KLL er dokumentert i fase III studien MURANO. I studien var bendamustin/rituksimab (BR) sammenlignende behandling. I studien hadde kun 3 % (5 pasienter) av pasientene behandlet med venetoklaks (Venclyxto) fått signalveishemmere som tidligere behandling».

I kombinasjon med rituksimab (tidsavgrenset), tas venetoklaks (Venclyxto) i inntil 24 mnd fra første syklus med rituksimab. Kostnaden for behandling med venetoklaks (Venclyxto) i 24 mnd etter 5-ukers titreringsfase blir dermed om lag [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP. Som monoterapi, kontinuerlig behandling, fortsetter behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller til den ikke lenger tolereres. Kostnaden for behandling med venetoklaks (Venclyxto) vil dermed avhenge av effekt/behandlingsvarighet. Legemiddelverket har ikke belyst effektvarighet i notatet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke vurdert budsjettkonsekvenser av å innføre venetoklaks (Venclyxto) til voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom venetoklaks (Venclyxto) innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 25.09.2023, kan denne metoden tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oppsummering

AbbVie har ikke levert inn dokumentasjon til en CUA slik som bestilt i Bestillerforum. Legemiddelverket har ikke vurdert relativ effekt av venetoklaks (Venclyxto) i behandlingslinjen etter BTK- eller BCL-2-hemmer, og skriver at «i studien hadde kun 3 % (5 pasienter) av pasientene behandlet med venetoklaks fått signalveishemmere som tidligere behandling».

Årskostnader (kun legemiddelkostnader) for venetoklaks (Venclyxto) til voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer er om lag [REDACTED] RHF-AUP per år. Det er ikke vurdert hva sammenligningsalternativet i denne behandlingslinjen er i klinisk praksis, i studien er komparator bendamustin+rituksimab (BR).

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige (TLV): Venclyxto (venetoklax) ingår sedan tidigare i högkostnadsskyddet med begränsad subvention. Nu subventioneras Venclyxto även i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som har fått minst en tidigare behandling. Den tidigare subventionsbegränsningen för Venclyxto innebär att läkemedlet endast subventioneras som ensam behandling för vuxna patienter som har genförändringar som kallas 17p-deletion eller TP53-mutation och som är olämpliga för, eller som tidigare behandlats med en typ av läkemedel som kallas B-cellsreceptor (BCR)-hämmare. Subventionsbegränsningen innebär också att Venclyxto subventioneras som ensam behandling av vuxna patienter med KLL utan 17p-deletion eller TP53-mutation som tidigare behandlats med både en BCR-hämmare och med cellgifter i kombination med antikroppen rituximab.

- Danmark (Medicinrådet): *Medicinrådet anbefaler venetoclax i kombination med rituximab som mulig standardbehandling til voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Medicinrådet bemærker, at effekten af ibrutinib efter venetoclax i kombination med rituximab såvel som effekten af venetoclax i kombination med rituximab efter ibrutinib er ubelyst. Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets værdi og omkostningerne ved venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med dansk standardbehandling.*
- England (NICE): *Venetoclax with rituximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic lymphocytic leukaemia in adults who have had at least 1 previous therapy. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.*
- Skottland (SMC): *Venetoclax (Venclyxto®) is accepted for use in combination with rituximab for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.*

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Nye metoder
2. [Innspill fra firma](#) publisert 06.11.2019
3. [Innspill fra firma](#) publisert 03.12.2019
4. [Innspill fra firma](#) publisert 31.08.2023
5. Logg metodevurdering
6. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
7. Lenke til [Legemiddelverkets notat](#)

NYE METODER

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

Kopi:

Fagdirektørsekretariatet v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Oslo, 11.04.2023

Sak til beslutning: ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer.

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

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.09.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.06.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	05.12.2016/29.10.2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	N.A
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	N.A
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	13.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	06.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.03.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	22.03.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	29.03.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	24 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.04.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023 utsatt ny vurdering 25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 29. mars 2023

ID2019_096: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer.

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket av 13.3.2023. Legemiddelverket har oppsummert relevant, offentlig tilgjengelig dokumentasjon om venetoklaks til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har mottatt minst én tidligere behandling og foretatt en gjennomgang av beslutninger i et utvalg av andre land.

Venetoklaks (Venclyxto) har markedsføringstillatelse for flere indikasjoner, denne aktuelle metoden gjelder behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer.

Bestillerforum har vurdert saken flere ganger, senest 21.6.2021. Det ble bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad- nytte-vurdering (løp C).

AbbVie har ikke levert inn dokumentasjon som kan informere en metodevurdering iht. bestillingsordlyden over.

Venetoklaks (Venclyxto) er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten, blant annet til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer (ID2018_017). Komparator for den metodevurderingen var ibrutinib (BTK-hemmer).

Legemiddelverket har ikke tatt stilling til hva som er relevant sammenligningsalternativ i behandlingslinjen som omfattes av foreliggende bestilling (ID2019_096).



Pristilbud

AbbVie har 22.3.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
115754	Venclyxto Tablett, 10 mg, 14 stk	7 612,50 NOK	
537354	Venclyxto Tablett, 50 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
538776	Venclyxto Tablett, 100 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
528542	Venclyxto Tablett, 100 mg, 14 stk	12 657,90 NOK	
532535	Venclyxto Tablett, 100 mg, 112 stk	78 747,40 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 026 529 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 400mg én gang daglig i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Venclyxto er om lag [redacted] RHF-AUP.

Oppstart av behandling med venetoklaks følger en dosetitreringsplan de fire første ukene, kostnaden det første år er dermed noe lavere.

Venetoklaks skal benyttes i kombinasjon med rituksimab, kostnaden for 6 sykluser rituksimab totalt om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert relativ effekt av venetoklaks i behandlingslinjen etter BTK- eller BCL-2-hemmer.

Legemiddelverket skriver at «Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med venetoklaks i kombinasjon med rituksimab ved relapsert/refraktær (R/R) KLL er dokumentert i fase III studien MURANO. I studien var bendamustin/rituksimab (BR) sammenlignende behandling. *I studien hadde kun 3 % (5 pasienter) av pasientene behandlet med venetoklaks fått signalveishemmere som tidligere behandling*».

I kombinasjon med rituksimab (tidsavgrenset), tas venetoklaks i inntil 24 mnd fra første syklus med rituksimab. Kostnaden for behandling med Venclyxto i 24 mnd etter 5-ukers titreringsfase blir dermed om lag [redacted] med tilbudt RHF-AUP.

Som monoterapi, kontinuerlig behandling, fortsetter behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller til den ikke lenger tolereres. Kostnaden for behandling med Venclyxto vil dermed avhenge av effekt/behandlingsvarighet. Legemiddelverket har ikke belyst effektvarighet i notatet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke vurdert budsjettkonsekvenser av å innføre venetoklaks til voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom venetoklaks innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 24.4.2023, kan denne metoden tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av venetoklaks (Venclyxto) i andre land

Sverige: Venclyxto (venetoklax) ingår i högkostnadsskyddet. TLV skriver: «TLV:s bedömning är att den nya utvärderade indikationen för Venclyxto i kombination med rituximab innefattar tre huvudsakliga patientgrupper för vilka jämförelsealternativen skiljer sig åt.» (.....)

«Vid behandling i senare linjer, efter behandling med Imbruvica, bedömer TLV i enlighet med TLV:s tidigare beslut för Venclyxto att det mest relevanta jämförelsealternativet är BCR-hämmaren Zydelig (idelalisib) i kombination med rituximab.»¹

Danmark: Medicinrådet anbefaler venetoclax i kombination med rituximab som mulig standardbehandling til voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Medicinrådet bemærker, at effekten af ibrutinib efter venetoclax i kombination med rituximab såvel som effekten af venetoclax i kombination med rituximab efter ibrutinib er ubelyst.²

Skottland (SMC): Den aktuelle metoden er ikke vurdert. venetoclax (Venclyxto®) is accepted for use within NHSScotland.³

Indication under review: in combination with rituximab for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.

Progression-free survival was significantly longer in the venetoclax plus rituximab group compared with chemoimmunotherapy in a phase III study of patients with relapsed or refractory CLL.

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of venetoclax. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHSScotland or a list price that is equivalent or lower.

England (NICE/NHS): den aktuelle metoden er ikke vurdert, men Venetoklaks+rituksimab er innført basert på en sammenligning med Ibrutinib, tilsvarende innføring i Beslutningsforum⁴

Oppsummering

AbbVie har ikke levert inn dokumentasjon til en CUA slik som bestilt i Bestillerforum.

Legemiddelverket har ikke vurdert relativ effekt av venetoklaks i behandlingslinjen etter BTK- eller BCL-2-hemmer, og skriver at «i studien hadde kun 3 % (5 pasienter) av pasientene behandlet med venetoklaks fått signalveishemmere som tidligere behandling».

¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2019-05-07-venclyxto-i-kombination-med-rituximab-mot-kronisk-lymfatisk-leukemi-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=kl%20venclyxto>

² https://medicinraadet.dk/media/zkepyprv/medicinraadets-anbefaling-vedr-venetoclax-i-komb-med-rituximab-til-cll-vers-1-0_adlegacy.pdf

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/venetoclax-venclyxto-full-smc2166/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/chapter/1-Recommendations>



Årskostnader (kun legemiddelkostnader) for venetoklaks (Venclyxto) til voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer er om lag [REDACTED] RHF-AUP per år.

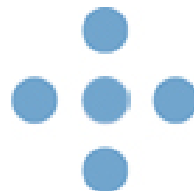
Det er ikke kjent hva sammenligningsalternativet i denne behandlingslinjen er i klinisk praksis, i studien er komparator bendamustin+rituksimab (BR).

Dersom venetoklaks (Venclyxto) innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 24.4.2023, kan denne metoden tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	6.3.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.3.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.3.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.3.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	24 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.	



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 108 – 2023 ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi
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 01.11.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 1.11.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en ny indikasjon for et allerede innført legemiddel i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) for ID2022_123 trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Daichii Sankyo/AstraZeneca, og godkjent preparatomtale.

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

Tidligere beslutninger i Beslutningsforum

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) er innført i Nye metoder:

- til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer ID2022_041, ID2021_006 (Sak 147-2022)

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2022 ble 23 menn og 4224 kvinner diagnostisert med brystkreft for første gang. Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år. Brystkreft er en heterogen sykdom og karakteriseres ved et svært variert forløp; fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Lokalavansert og inoperabel/metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene for brystkreft, og tilsvarende i hovedsak kreft i stadium III og IV. Ved metastatisk kreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft, og prognosen er dårlig for disse pasientene.

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og overuttrykk av hormonreseptor (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2) på celleoverflaten. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes i dag for overuttrykk av disse biomarkørene som vil gi informasjon om sykdommen og styre valg av systemisk behandling.

Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen omfatter pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft, som betyr at kreftcellene uttrykker mindre mengder HER2 på celleoverflaten. HER2-lav er en relativt ny definisjon innenfor brystkreftfeltet og denne subgruppen har frem til nå vært definert som HER2-negativ.

Dagens HER2-negative brystkreftpopulasjon består av både HR-positive og HR-negative pasienter, sistnevnte omtales som trippel negativ (østrogen-, progesteron- og HER2-negativ). Trippel negativ brystkreft regnes som en mer aggressiv form for brystkreft, med dårligere prognose.

Omtrent 10 % av alle brystkreftpasienter er trippel negative, mens omtrent 70 % er HR positive/HER2-negative. Begge disse populasjonene inkluderer HER2-lave pasienter. I metodevurderingen henvises det til at en publikasjon anslår at blant trippel negativ vil omtrent 37 % av pasientene defineres som HER2-lave, mens for HR-positive/HER2-negative pasienter vil andelen være rundt 65 %. To norske medisinske fageksperter anslår andelen HER2-lav brystkreft i metastatisk sykdom til å være 45-55 % totalt sett, og fra litteraturen rapporteres samsvarende tall.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har beregnet at inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft for denne populasjonen behandlet med TPC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2022 ble 4 247 pasienter diagnostisert med brystkreft. Det rapporteres litt ulike tall for hvor stor andel av brystkreftpasientene som er HER2-lave. Basert på litteratur, tall fra Daichii Sankyo/AstraZeneca og innspill fra medisinsk fagekspert legger Legemiddelverket til grunn at

andelen pasienter med HER2-lav ligger rundt 45-55 % av totalpopulasjonen med brystkreft, som betyr omtrent 2 000-2 400 pasienter årlig.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært kontakt med understreker at det er vanskelig å anslå antall pasienter aktuelle for behandling med trastuzumabderukstekan (Enhertu), men mener at det er mer sannsynlig at 200-250 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling under den relevante indikasjonen. Av disse vil 24-30 pasienter være trippel negative.

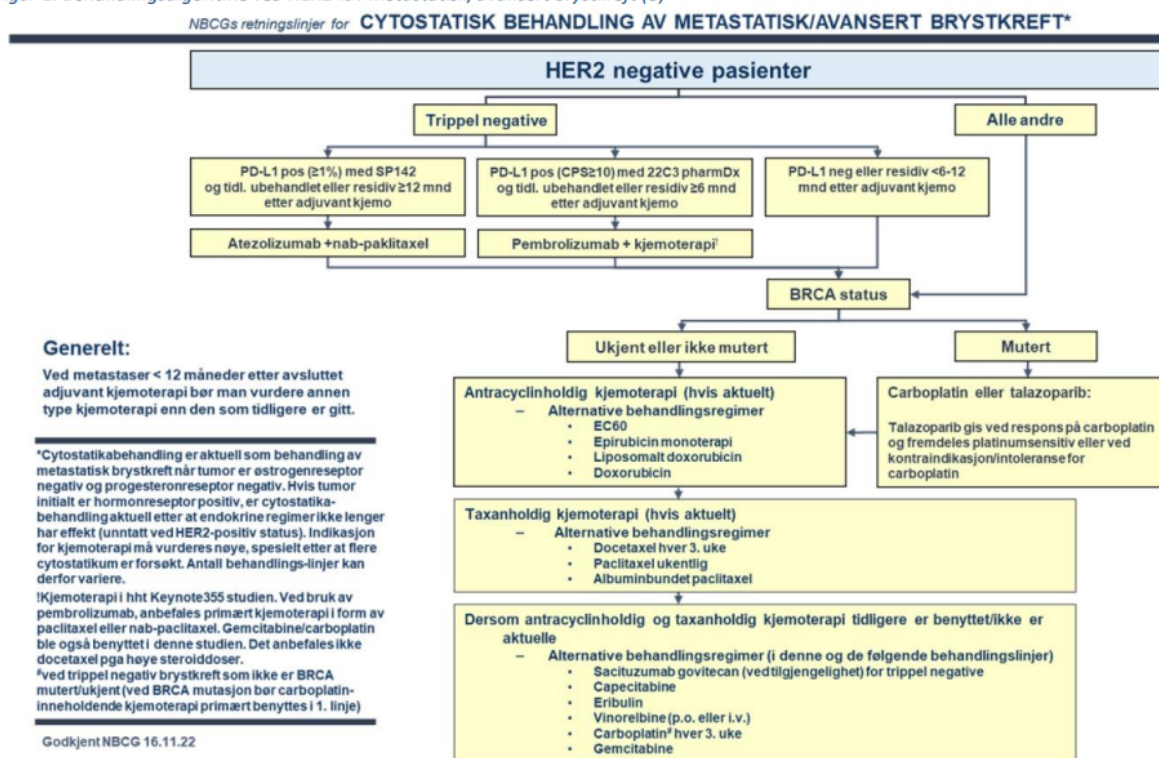
Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger [et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft](#), sist oppdatert januar 2023.

Aktuelle behandlingsformer er strålebehandling, endokrinbehandling samt annen målrettet behandling og kjemoterapi. Målet med systemisk behandling av inoperabel/metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig, samt om mulig, forlenge overlevelsen.

Retningslinjene beskriver systemisk behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft, oppsummert i figuren under (Figur 1). Den samme behandlingssekvensen vil være relevant også for pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft.

Figur 1. Behandlingsalgoritme ved HER2-lav metastatisk/avansert brystkreft (8)



Diagnostikk

Det skal alltid gjennomføres undersøkelse av HER2-uttrykk for pasienter som har blitt diagnostisert med brystkreft, og diagnostikken skal gjentas ved metastatisk sykdom. Selv om dagens standarddiagnostikk i norsk klinisk praksis informerer om HER2 uttrykket er lavt (HER2-lav status) så vil grenseoppgangen mellom HER2-lav og HER2-negativ kunne være vanskelig, ifølge en medisinsk fagekspert. En annen utfordring er at kreftceller kan konvertere fra HER2-negativ til HER2-lav og motsatt. Det forventes metodetilpasninger i fremtiden, men samtidig vil det nok fortsatt være gråsoner og noe usikkerhet knyttet til HER2-lav bestemmelse. Dersom metoden innføres til bruk i pasienter med HER2-lav kreft vil det ikke føre til endringer i dagens diagnostiske praksis for HER2 klassifisering.

Behandling med aktuelt legemiddel

Pasienter med trippel negativ brystkreft behandles i første linje metastatisk setting med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi. I henhold til indikasjonsordlyden vil trastuzumabderukstekan (Enhertu) kunne være aktuell som etterfølgende behandling. For hovedandelen av HR-positive pasienter vil trastuzumabderukstekan (Enhertu) først være aktuell i en senere behandlingslinje for metastatisk sykdom, dvs. etter at pasienten har mottatt minst én linje med endokrinbehandling og én linje kjemoterapibehandling.

Dagens standardbehandling for pasienter med HER2-lav inoperabel eller metastatisk brystkreft som har mottatt minst én linje med kjemoterapi i metastatisk setting eller progrediert under eller innen 6 måneder med adjuvant kjemoterapibehandling, er videre kjemoterapi. Som beskrevet over kan flere ulike regimer være aktuelle i 2. linje.

To medisinske fagekspert mener at en eventuell innføring av trastuzumabderukstekan (Enhertu) til aktuell populasjon ikke nødvendigvis fortrenger annen behandling, men vil heller komme i tillegg slik at dagens kjemoterapi i 2. linje vil forskyves til en senere linje. Hvilken type kjemoterapi det vil være, avhenger av sykdomsforløp og kan derfor variere fra pasient til pasient. Pasientene kan sannsynligvis ha god respons av trastuzumabderukstekan (Enhertu) også lengre ut i sykdomsforløpet slik at det vil kunne variere litt når man benytter legemiddelet.

Sacituzumab govitecan (Trodelvy) (ID2021_078; Sak 07-2023) ble nylig (19. juni 2023) besluttet innført til behandling av inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom. Metodevurderingen beskrev, basert på innspill fra medisinske fagekspert, at sacituzumab govitecan vil kunne inngå flere steder i behandlingsalgoritmen. Dette vil igjen kunne påvirke hvordan trastuzumabderukstekan (Enhertu) plasserer seg i behandlingssekvensen for pasientene som har trippel negativ brystkreft.

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) har en annen virkningsmekanisme enn de eksisterende kjemoterapiregimene og vil representere en ny type behandling med en noe ulik bivirkningsprofil for denne pasientgruppen, hvis metoden innføres.

Legemiddelverkets konklusjon om plassering i behandlingsalgoritmen og relevant komparator i norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er kjemoterapi, og basert på innspill fra medisinske fagekspert vil flere ulike regimer være aktuelle. Det er forventet at de fleste pasientene aktuelle for behandling med trastuzumabderukstekan (Enhertu) vil befinne seg i det som med dagens behandling er beskrevet som 2. linje kjemoterapi for pasienter med trippel negativ og HR positiv brystkreft. Samtidig påpeker en medisinsk fagekspert at pasienter som behandles i 3. linje også vil kunne være aktuelle, men fordelingen mellom behandling i 2. og 3. linje er ukjent.

Aktuell indikasjon (HER2-lav brystkreft)

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.

Pasient seleksjon: Pasienter behandlet med trastuzumabderukstekan (Enhertu) skal ha dokumentert HER2-lav tumorstatus, definert som en skår på IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-, undersøkt med CE-merket medisinsk utstyr til IVD. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal HER2- status undersøkes med en annen validert test.

Virkningsmekanisme

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) er et antistoff-legemiddelkonjugat som består av antistoffet trastuzumab festet til derukstekan, som er en cellegift. Trastuzumab (T) binder til HER-2 reseptorer på kreftceller, og frisetter derukstekan (DXd) både til målcellen og nærliggende celler som ikke nødvendigvis uttrykker HER2, noe som fører til utstrakt celledød.

Dosering

Den anbefalte dosen av trastuzumabderukstekan (Enhertu) er 5,4 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke (21- dagers syklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene for pasienter behandlet med trastuzumabderukstekan (Enhertu) var kvalme, fatigue oppkast, anemi, nøytropeni og redusert appetitt. Resultater fra DESTINY-Breast04 viser at trastuzumabderukstekan (Enhertu) har høyere forekomst av bivirkninger.

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for trastuzumabderukstekan (Enhertu).

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av trastuzumabderukstekan (Enhertu) sammenlignet med behandlers valg av kjemoterapi (TPC; tillatte regimer var kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel og nab-paklitaksel) er dokumentert i den åpne, randomiserte, fase 3-studien DESTINY-Breast04. Studien inkluderte 557 pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft.

Primærendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pasienter med HR+ brystkreft vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR). Viktige sekundærendepunkter var PFS vurdert ved BICR i totalpopulasjonen (=alle randomiserte HR+ og HR- pasienter), totaloverlevelse (OS) hos HR+ pasienter og OS i totalpopulasjonen. Den innsendte helseøkonomiske analysen baserer seg på effektdata fra hele ITT populasjonen, i tråd med godkjent indikasjon.

- Resultatene viste at trastuzumabderukstekan (Enhertu) forlenger (PFS) i totalpopulasjonen med **4,8 måneder** sammenlignet med TPC. Resultatene var statistisk signifikante med median PFS på 9,9 måneder (95 % KI 9,0-11,3) i trastuzumabderukstekan (Enhertu)-armen og 5,1 måneder (95 % KI 4,2-6,8) i komparatorarmen.
- Overlevelsesdata er delvis modne, og viser en statistisk signifikant bedre median OS i trastuzumabderukstekan (Enhertu)-armen **23,4 måneder** [95% KI: 20-24,8]) sammenlignet med TPC arm **16,8 måneder** [95 % KI: 14,5-20]], etter henholdsvis 16,1 og 13,5 måneders oppfølgingstid.

Helseøkonomisk analyse

Basert på innspill fra medisinske fageksperter har Legemiddelverket konkludert med at TPC er relevant som komparator og at sammensetningen av behandlingsalternativ er tilstrekkelig representativt for det som gis i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse fra Daichii Sankyo/AstraZeneca, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til Daichii Sankyo/AstraZeneca med de endringer som er presentert på s. 9 i [metodevurderingen](#).

I Legemiddelverkets hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med trastuzumabderukstekan (Enhertu) i gjennomsnitt får 0,72 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med TPC. Resultatene fra den helseøkonomiske analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, per pasient, diskontert og basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er følgende:

	T-DXd	TPC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 312 604	374 038	938 565
Totale QALYs	2,41	1,69	0,72
Totale leveår	2,91	2,06	0,86
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 305 795
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 093 371

Legemiddelverket har estimert at merkostnad for trastuzumabderukstekan (Enhertu) sammenliknet med TPC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

- Ca. 1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Ca. 1,1 millioner NOK per vunnet leveår

Legemiddelverkets vurderinger

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det er modne data for PFS og relativt modne OS data fra studien. De medisinske fagekspertene vurderer at pasientene i DESTINY-Breast04 er representative for aktuelle norske pasienter. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom trastuzumabderukstekan (Enhertu) og dagens behandling i den perioden studien varte (ca. 2 år). Modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av behandlingsvarighet, PFS og i noen grad OS.

Deterministiske sensitivitetsanalyser og undersøkelser av enkeltparametere viser at nytteverdier og legemiddelkostnaden for trastuzumabderukstekan (Enhertu) har stor betydning på resultatet (IKER). Scenarioanalyser viser at valg av framskrivningskurve for OS også har betydning for resultatet (IKER).

Rapporterte bivirkninger fra DESTINY-Breast04 viser at trastuzumabderukstekan (Enhertu) har høyere forekomst av bivirkninger generelt, også bivirkninger av lavere alvorlighetsgrad. Medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med forteller at erfaringer hos andre brystkreftpasienter har vist at trastuzumabderukstekan (Enhertu) tolereres godt, noe som kan være forbundet med en høyere livskvalitet for pasientene. Det er ikke inkludert nytte tap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen, men ressursbruk i forbindelse med håndtering av bivirkninger er hensyntatt.

Et alternativt mulig scenario for modellering av helserelatert livskvalitet der man antar at pasienter behandlet med trastuzumabderukstekan (Enhertu) har høyere livskvalitet i presjesjonsfri fase reduserte IKER med om lag NOK 46 000.

Pasientene aktuelle for trastuzumabderukstekan (Enhertu) i denne metodevurderingen er en ny pasientgruppe som man ikke tidligere har differensiert med hensyn til behandling. En medisinsk fagekspert påpeker at det er rapportert noen utfordringer knyttet til klassifisering av HER2-lav (IHC1+) versus HER2-negativ (IHC0). Dette er ikke en ukjent utfordring innenfor brystkreftdiagnostikk, men vil muligens kunne føre til mindre presis bruk av trastuzumabderukstekan (Enhertu) i noen tilfeller for denne indikasjonen. Det har derfor vært krevende å anslå dagens langtidsoverlevelse etter behandling med trastuzumabderukstekan (Enhertu), samt å anslå antall pasienter aktuelle for behandling.

Budsjettberegningene, som bygger på data fra ulike rapporter fra Kreftregisteret og tilbakemeldinger fra norske fagekspertene, må derfor tolkes med varsomhet.

Budsjettberegningene vil kunne være overvurdert dersom det i fremtiden innføres en praksis med deling av hetteglass ved norske sykehus. Legemiddelverket har vist betydningen av deling av hetteglass på IKER i en scenarioanalyse, men budsjettberegningene tar utgangspunkt i at det ikke forekommer hetteglassdeling mellom pasienter for trastuzumabderukstekan (Enhertu).

Pristilbud

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket anslår at om lag 250 nye pasienter med HER2-lav brystkreft hvert år vil være aktuelle for behandling med trastuzumabderukstekan (Enhertu). De totale budsjettvirkningene er estimert til i rett over 300 millioner med maksimal AUP inkludert mva. i det femte budsjettåret. Med avtalepris inkl. mva. tilsvarer dette [REDACTED]. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som vil motta behandlingen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten av Beslutningsforum 25.09.2023, kan legemidlet tas i bruk til gjeldende indikasjon fra og med 01.11.2023.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Metodevurdering pågår.
[Enhertu \(trastuzumab deruxtecan\) vid HER2-låg bröstcancer \(janusinfo.se\)](https://janusinfo.se/enhertu-trastuzumab-deruxtecan-vid-her2-lag-brostcancer)
- Danmark: Metodevurdering pågår.
[Trastuzumab deruxtecan \(Enhertu\) \(medicinraadet.dk\)](https://medicinraadet.dk/trastuzumab-deruxtecan-enhertu)
- Skottland (SMC): Metodevurdering pågår.
[trastuzumab deruxtecan \(Enhertu\) \(scottishmedicines.org.uk\)](https://scottishmedicines.org.uk/trastuzumab-deruxtecan-enhertu)
- England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår, forventes publisert 15.11.2023.
[Project information | Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-low metastatic or unresectable breast cancer after chemotherapy \[ID3935\] | Guidance | NICE](#)

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

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

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

Oslo, 05.09.2023

Sak til beslutning: ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 05.09.2023 klarert at metodevurderingen og prisnotatet 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

ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.09.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.10.2022 oppdatert 14.04.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	26.01.2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18.10.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22.12.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	10.07.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	200 dager. Dette innebærer 41 dager i kø i påvente av tildeling til saksutredere og 10 dager i påvente av ytterligere informasjon fra firma. Reell saksbehandlingstid på 149 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	29.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.07.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	29.08.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	63 dager hvorav 58 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	09.08.2023
Beslutning i Beslutningsforum	25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30.08.2023

ID2022_123: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering datert 10.07.2023 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Enhertu i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale.

Ved HER2-lav brystkreft uttrykker kreftcellene kun mindre mengder av HER2-reseptorer på celleoverflaten. Dette er en relativt ny kategori innenfor brystkreft, og denne subgruppen har tidligere vært definert som HER2-negative. Dagens diagnostiske metoder informerer om nivået av HER2-uttrykk, men det kan være utfordringer knyttet til grenseoppgangen mellom HER2-lav og HER2-negativ, og Legemiddelverket skriver i sin rapport at det kan være gråsoner noe usikkerhet knyttet til HER2-lav bestemmelse. Enhertu er det første legemidlet som er spesifikt godkjent til behandling av pasienter med HER2-lav brystkreft.

Dagens behandling av pasienter med HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende behandling eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi består primært av ytterligere behandling med kjemoterapi i flere ulike regimer. Legemiddelverket anslår at om lag 250 pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft kan være aktuelle for behandling med Enhertu hvert år.

Godkjenningen og metodevurderingen av Enhertu ved gjeldende indikasjon er basert på den åpne, randomiserte, kontrollerte fase 3-studien DESTINY-Breast04, der 557 pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft ble randomisert til behandling med enten Enhertu administrert én gang hver 3. uke, eller behandlers valg av kjemoterapi. Pasientene i studien måtte ha mottatt tidligere behandling med kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall



under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. Ved datakutt i januar 2022 var median progresjonsfri overlevelse 9,9 måneder i intervensjonsarmen (95 % KI: 9,0–11,3) og 5,1 måneder i komparatorarmen (95 % KI: 4,2–6,8) (HR: 0,50; 0,40–0,63; $p < 0,001$). Median totaloverlevelse var 23,4 måneder i intervensjonsarmen (20,0–24,8) og 16,8 måneder i komparatorarmen (95 % KI: 14,5–20,0) (HR: 0,64; 0,49–0,84; $p = 0,001$).

Enhertu er tidligere innført til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har tidligere fått behandling med ett eller flere anti-HER2-baserte regimer (ID2022_041/ID2021_006).

Pristilbud

AstraZeneca/Daiichi-Sankyo har 29.08.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
153855	Enhertu, 100 mg, 1 stk hetteglass	22 341 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 553 426 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 5,4 mg/kg kroppsvekt administrert som i.v. infusjon 1 gang hver 3. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Enhertu er om lag [redacted] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår av behandling med Enhertu sammenlignet med kjemoterapi.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 305 795 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 29.08.2023 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet alvorlighetsgrad for aktuell pasientpopulasjon med utgangspunkt i dagens behandling, som tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 kvalitetsjusterte leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket anslår at om lag 250 nye pasienter med HER2-lav brystkreft hvert år vil være aktuelle for behandling med Enhertu.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	305 millioner NOK
Avtalepris mottatt 29.08.2023 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Enhertu innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten av Beslutningsforum 25.09.2023, kan legemidlet tas i bruk til gjeldende indikasjon fra og med 01.11.2023.



Informasjon om refusjon av Enhertu til behandling av HER2-lav brystkreft i andre land

Sverige: Metodevurdering pågår¹.

Danmark: Metodevurdering pågår².

Skottland (SMC): Metodevurdering pågår³.

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår, forventes publisert 15.11.2023⁴.

Oppsummering

Legemiddelverket har beregnet at merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår ved å ta i bruk Enhertu til behandling av pasienter inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi, [REDACTED]

Dersom Enhertu innføres i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforum 25.09.2023, kan legemidlet tas i bruk ved aktuell indikasjon fra 01.11.2023.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

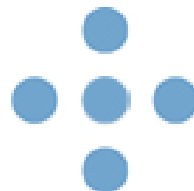
Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	29.06.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.07.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	29.08.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	63 dager hvorav 58 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	

¹ <https://janusinfo.se/download/18.64582f2718842410f2e17805/1684816371846/Avvakta-Enhertu-HER2-l%C3%A5g-br%C3%B6stcancer-2023-05-22.pdf>

² <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-brystkraeft>

³ https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-_full-smc2608/

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10813>



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 109 – 2023 ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere 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_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason innføres ikke til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte på denne kombinasjonen av legemidler som står i et rimelig forhold til prisen.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason ikke innføres til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling

Det er ikke dokumentert en klinisk nytte på denne kombinasjonen av legemidler som står i et rimelig forhold til prisen.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet vurdering i denne bestillingen for ID2019_122. Det ble opprinnelig bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) for karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling, og godkjent preparatomtale.

Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen.

Amgen har levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenligner kombinasjonsbehandling med daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason (DKd) med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason i kombinasjon (Kd). Legemiddelverket mener at dette ikke er riktig

komparator for analysen, og har vurdert at oppdraget best kan svares ut ved en forenklet vurdering som belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk.

Det er vurdert at metodevurderingen bør ses i sammenheng med ID2021_009: *Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason (IsaKd)*.

Isatuksimab (Sarclisa) og daratumumab (Darzalex) er begge cd38-rettede legemidler. LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab (Sarclisa) og daratumumab (Darzalex) kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen

Multipelt myelom (myelomatose, benmargskreft) er en form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen som fører til dannelse av mange små svulster. Plasmaceller er modne B-celler som er spesialisert for produksjon av antistoffer (immunglobuliner) som er en viktig del av kroppens immunforsvar mot bakterier og virus. Ved myelomatose vil ukontrollert vekst av en bestemt type plasmaceller fortrengte produksjon av andre immunglobuliner og celler i benmargen, inkludert røde blodceller, blodplater og hvite blodceller. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Pasientene kan ha betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen.

Alvorlighet og prognosetap

Myelomatose er en alvorlig sykdom det ikke fins noen kur for. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Det anslås at totalt 250-300 myelomatosepasienter årlig er aktuell for behandling fra og med andrelinje, og at ca. 30 % av disse kan forventes å bli behandlet med cd38-rettet behandling (isatuksimab, daratumumab) i kombinasjon med Kd dersom slik behandling innføres. Dette svarer til 75-90 pasienter årlig. Pasientgrunnlaget kan være noe høyere den første tiden etter eventuell innføring grunnet opphenting av pasienter fra senere behandlingslinjer.

Behandling i norsk klinisk praksis

Valg av behandling ved tilbakefall og/eller refraktær sykdom avhenger av flere faktorer, som pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, samt respons på og toleranse for tidligere behandling. Ulike legemidler av typen proteasomhemmere, immunmodulerende midler og monoklonale antistoffer benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner, og det er vanlig med mange behandlingslinjer.

Per september 2023 finnes det 9 ulike behandlingsregimer, for bruk fra andre behandlingslinje registrert i Nye metoder-systemet. Av disse er fem regimer metodevurdert og innført i Norge, se Tabell 1. Flere andre behandlingsregimer er også innført fra senere behandlingslinjer, se www.nyemetoder.no for fullstendig oversikt.

Tabell 1. Oversikt over behandlingsregimer fra andre behandlingslinje og status i Nye metoder per september 2023.

Forkortelser	Legemiddelkombinasjoner	Status i Nye metoder
DVd	Daratumumab/ bortezomib/ deksametason	Besluttet innført (ID2017_011)
KRd	Karfilzomib/ lenalidomid/ deksametason	Besluttet innført (ID2015_005)
Kd	Karfilzomib/ deksametason	Besluttet innført (ID2016_039)
Rd	Lenalidomid/ deksametason	Besluttet innført (ID2017_051)
D	Daratumumab	Besluttet innført (ID2016_026)
DRd	Daratumumab/ lenalidomid/ deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2017_010) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
	Selineksor/ bortezomib/ deksametason	Metodevurdering bestilt (ID2021_094) Legemiddelverket venter på dokumentasjon fra produsent
DKd	Daratumumab/ karfilzomib/ deksametason	Metodevurdering ferdigstilt (ID2019_122)
IsaKd	Isatuximab/ karfilzomib/ deksametason	Metodevurdering ferdigstilt (ID2021_009)

Handlingsprogrammet anbefaler å bytte eller legge til ny virkningsmekanisme ved tilbakefall av sykdom, og generelt foretrekkes kombinasjonsbehandling i trippletter fremfor dubletter. CD38 rettet behandling anbefales for pasienter i andrelinje, mens karfilzomib (Kyprolis)-basert behandling anbefales for pasienter i tredje linje. Med bakgrunn i innføringsstatus, anbefaler handlingsprogrammet derfor behandling med DVd i andre behandlingslinje, og bruk av Kd i tredje behandlingslinje.

DKd vurderes innført fra andre behandlingslinje, i henhold til godkjent indikasjon. Legemiddelverket antar derfor at de fleste pasienter som vil vurderes for DKd dersom regimet innføres, vil befinne seg i andre behandlingslinje. Dette bekreftes av medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med. Behandlingen kan imidlertid også være aktuell for pasienter i senere linjer, spesielt den første tiden etter innføring. Handlingsprogrammet angir bl.a. DKd som optimal andrelinjebehandling dersom alle kombinasjoner med markedsføringstillatelse hadde vært tilgjengelig for bruk i klinisk praksis. De medisinske fageksperter Legemiddelverket har snakket med gir tilbakemelding om at de fleste pasienter i dag får daratumumab (Darzalex) - basert behandling i andrelinje, som anbefalt i handlingsprogrammet.

Fageksperter angir at DVd og DRd er mye brukt. Av disse er det kun DVd som er metodevurdert og innført, ettersom markedstilgangsinnehaver for DRd ikke har levert inn dokumentasjon for en metodevurdering. I tillegg til DVd er også KRd, Kd, Rd og D (monobehandling) innført fra andre behandlingslinje. Gitt at trippelkombinasjoner generelt er å foretrekke, er Kd og Rd først og fremst aktuelle for pasienter som ikke tåler å motta behandling med et trippelregime, pasienter som ikke tåler/ er refraktære mot enkeltkomponenter i de tilgjengelige trippelregimene, eller som behandling i senere behandlingslinjer.

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med daratumumab (Darzalex), bortezomib og deksametason (DVd). Dette med bakgrunn i at DVd er anbefalt andrelinjebehandling iht. Handlingsprogrammet, er innført av Nye metoder, angis som et hyppig

brukt andrelinjeregime av de medisinske fagekspertene, samt at det synes relevant å legge et trippelregime til grunn som sammenligningsgrunnlag for andre trippelregimer.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Relevant for metodevurderingen: Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.

Virkningsmekanisme:

Daratumumab (Darzalex) er et IgG1-avledet monoklonalt antistoff med affinitet for cd38-reseptoren, et protein som i stor grad uttrykkes på myelomatoseceller. Daratumumab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker cd38. Induserer tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoksitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoksitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose.

Karfilzomib (Kyprolis) er en proteasomhemmer. Proteasomet er et system i cellene som bryter ned proteiner når disse er skadet eller ikke lenger trengs. Ved å hindre nedbrytningen av proteiner i kreftceller, der det er mer sannsynlig med et innhold av mer unormale proteiner, medfører karfilzomib at kreftcellene dør.

Deksametason er et syntetisk kortikosteroid med glukokortikoid, antiallergen, antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt.

Dosering

Daratumumab (Darzalex) administreres enten som intravenøs infusjon (16 mg/kg kroppsvekt) eller subkutan injeksjon (1800 mg). Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra Sykehusinnkjøp om at det primært er subkutan administrering som benyttes i Norge i dag, og det er doseringsplan for denne som angis under, per 28-dagers syklus:

Syklus 1 og 2: 1800 mg ukentlig, dag 1, 8, 15 og 22

Syklus 3-6: 1800 mg annenhver uke, på dag 1 og 15

Fra og med syklus 7 og utover: 1800 mg en gang per syklus, på dag 1

Karfilzomib (Kyprolis) gis som en 30 minutters intravenøs infusjon i sykluser av 28 dager:

Syklus 1: To påfølgende dager ukentlig i tre uker, deretter pause 1 uke. Dag 1 og 2 gis 20 mg/m², dag 8, 9, 15 og 16 gis 56 mg/m².

Syklus 2 og utover: 56 mg/m² på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver 28-dagers behandlingssyklus

Handlingsprogrammet i Norge anbefaler en annen dosering av karfilzomib (Kyprolis) enn oppgitt i preparatomtalen når karfilzomib (Kyprolis) gis i kombinasjon med daratumumab (Darzalex). Handlingsprogrammet anbefaler at karfilzomib (Kyprolis) doseres i en høyere enkeltdose ukentlig (*once weekly*; OW) heller enn på to påfølgende dager:

Syklus 1: 20 mg/m² dag 1, 70 mg/m² dag 8 og 15

Syklus 2 og utover: 70 mg/m² på dag 1, 8 og 15

OW-dosering av karfilzomib (Kyprolis) når gitt i kombinasjon med deksametason (Kd) er godkjent dosering i USA. I Fase Ib-studien EQUULEUS ble daratumumab (Darzalex) og deksametason gitt i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) 70 mg/m² en gang i uken (OW), til forskjell fra 56 mg/m² på to påfølgende dager slik det er anbefalt i preparatomtalen. En analyse av effektdata fra Fase III studien CANDOR (DKd vs. Kd, SPC-dosering av karfilzomib (Kyprolis) benyttet) og EQUULEUS konkluderer med at OW-dosering og SPC-dosering av karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjonen DKd gir sammenlignbare effekt- og sikkerhetsresultater. De

medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med oppgitt at doseringen anbefalt i handlingsprogrammet vil benyttes i norsk klinisk praksis grunnet mindre bivirkninger og antatt like god effekt.

Deksametason 20 mg gis oralt eller intravenøst på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 og deksametason 40 mg oralt eller intravenøst på dag 22 av hver 28-dagers syklus, i henhold til preparatomtalen for karfilzomib (Kyprolis). Handlingsprogrammet anbefaler 40 mg deksametason ukentlig for kombinasjonen DKd.

Bivirkninger:

Risikoen for dødelige bivirkninger som oppstår under behandling, var høyere blant pasienter $\geq$ 65 år i den pivotale studien. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 56 % av pasientene i DKd-armen og 46 % av pasientene i Kd-armen. De alvorligste bivirkningene som ble rapportert i DKd-armen sammenlignet med Kd-armen, var anemi (2 % sammenlignet med 1 %), diaré (2 % sammenlignet med 0 %), pyreksi (4 % sammenlignet med 2 %), pneumoni (12 % sammenlignet med 9 %), influensa (4 % sammenlignet med 1 %), sepsis (4 % sammenlignet med 1 %) og bronkitt (2 % sammenlignet med 0 %).

For utfyllende informasjon om kombinasjonsbehandling med DKd, henvises det til [preparatomtalen](#) for karfilzomib (Kyprolis).

Effektdokumentasjon

Den pivotale kliniske studien som lå til grunn ved vurdering av markedsføringstillatelse for kombinasjonsbehandling med DKd var CANDOR. Studien var en randomisert, multisenter, åpen, fase III, hos pasienter $\geq$ 18 år med refraktær og/eller relapserende myelomatose, som tidligere hadde mottatt 1-3 behandlinglinjer (n=466). Primær endepunkt var: Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av blindet, uavhengig komite (IRC), total overlevelse (OS) var sekundær endepunkt.

Primæranalyse (datakutt 14. juli 2019), median oppfølgingstid ca. 16 måneder:

- Median PFS var ikke nådd i DKd-armen, og var 15,8 måneder (95% KI: 12,1-NC) for Kd. Hazard ratio (HR): 0,63 (95% KI: 0,46-0,85).

Oppdatert analyse med datakutt 15. juni 2020, etter en median oppfølgingstid på i overkant av 27 måneder:

- Median PFS (måneder) med tilhørende 95% KI ble i den oppdaterte analysen estimert til: 28,6 (22,7-NE) for DKd vs. 15,2 (11,1-19,9) for Kd. HR: 0,590 (95% KI: 0,45-0,78).

En forhåndsplanlagt foreløpig OS-analyse ble utført cirka 36 måneder etter at første studiedeltaker ble inkludert. OS-data var umodne, men det var en trend mot lengre OS i DKd-armen sammenlignet med Kd-armen. Det var da observert 28,5 % hendelser i DKd-armen og 33,1 % i Kd-armen. HR: 0,758 (95 % KI: 0,54-1,07).

Helseøkonomi

Kd er komparator i den innsendte helseøkonomiske analysen levert av Amgen. Legemiddelverket har vurdert at dette ikke er rett komparator for metodevurderingen, og har på dette grunnlaget ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i denne. Legemiddelverket mener at den mest relevante komparatoren for DKd i norsk klinisk praksis er behandling med DVd. Det foreligger ikke data fra direkte sammenlignende studier av DKd mot DVd som kan belyse relativ effekt.

LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

Karfilzomib (Kyprolis) er fra før innført i spesiaslisthelsetjenesten i kombinasjon med deksametason (Kd, ID2016_039) og i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (KRd, ID2015_005). Dosering av karfilzomib er lavere i disse kombinasjonene enn i den aktuelle kombinasjonen med anti-CD38-antistoff, og legemiddelkostnad for karfilzomib er derfor betydelig lavere enn i denne aktuelle metoden.

De totale kostnadene forbundet med behandling med DKd (og IsaKd) påvirkes i stor grad av hvilken dosering av karfilzomib (Kyprolis) som legges til grunn. Handlingsprogrammet anbefaler en mindre hyppig dosering av karfilzomib (Kyprolis) når den gis i kombinasjonen DKd enn angitt i preparatomtalen. Dette trekker ned kostnadene både på grunn av lavere legemiddelforbruk og grunnet færre intravenøse infusjoner (med tilhørende kostnad).

Pristilbud

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

Kostnadseffektivitet

Komparator daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med proteasomhemmer (bortezomib) og deksametason (DVd) ble innført til den aktuelle indikasjonen 23.10.2017 (ID2017_011). Denne aktuelle saken gjelder mulig utbytting av proteasomhemmeren bortezomib, i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason (DVd), med proteasomhemmeren karfilzomib (DKd). Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av DKd vs. DVd.

I metodevurderingen av isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason (IsaKd, ID2021_009), skriver Legemiddelverket at Medicinrådet (Danmark) konkluderer med at IsaKd "er minst like bra som, og muligens noe bedre enn, DVd". Legemiddelverket skriver videre at "Legemiddelverket finner det sannsynlig, dog usikkert, at Medicinrådets konklusjon rundt relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DVd også kan overføres til DKd".

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason blir besluttet innført i Beslutningsforum 25.09.2023, kan metoden tas i bruk fra 1.11.2023.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen informasjon tilgjengelig.
- Danmark: ingen informasjon tilgjengelig.
- Skottland (SMC): ingen informasjon tilgjengelig.
- England (NICE/NHS), ikke innført 22.11.2023: *NICE is unable to make a recommendation on carfilzomib (Kyprolis) with daratumumab and dexamethasone for treating relapsed or*

refractory multiple myeloma in adults. This is because Amgen did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

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

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

Oslo, 10.08.2023

Sak til beslutning: ID2019_122 Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_122 Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.08.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst en tidligere behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	07.11.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.10.2021 oppdatert 05.10.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	17.12.202
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02.12.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11.04.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	27.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	350 dager. Dette inkluderer 137 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder og i tillegg ytterligere 15 dager i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid, fra saken ble tildelt saksbehandler hos Legemiddelverket, på 198 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	N/A
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.03.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	31.07.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	03.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	148 dager hvorav 137 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	04.08.2023 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 03. august 2023

ID2019_122: Karfilzomib (Kyprolis), daratumumab (Darzalex), og deksametason som kombinasjonsbehandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering av 27.03.2023 (1):

Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen. Amgen har levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenligner kombinasjonsbehandling med daratumumab, karfilzomib og deksametason (DKd) med karfilzomib og deksametason i kombinasjon (Kd). Legemiddelverket mener at dette ikke er riktig komparator for analysen, og har vurdert at oppdraget best kan svares ut ved en forenklet vurdering som belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk.

Legemiddelverket skriver videre at metodevurderingen bør ses i sammenheng med metodevurderingen av isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd), se Nye metoder ID2021_009. Isatuksimab og daratumumab er begge cd38-rettede legemidler.

LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

Legemiddelverket anslår at totalt 250-300 myelomatosepasienter årlig er aktuell for andrelinjebehandling, og at ca. 30 % av disse kan forventes å bli behandlet med cd38-rettet behandling (isatuksimab, daratumumab) i kombinasjon med Kd dersom slik behandling innføres. Dette svarer til 75-90 pasienter årlig. Pasientgrunnlaget kan være noe høyere den første tiden etter eventuell innføring grunnet opphenting av pasienter fra senere behandlingslinjer.

Karfilzomib (Kyprolis) er fra før innført i spesiaslisthelsetjenesten i kombinasjon med deksametason (Kd, ID2016_039) og i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (KRd, ID2015_005). Dosering



av karfilzomib er lavere i disse kombinasjonene enn i den aktuelle kombinasjonen med anti-CD38-antistoff, og legemiddelkostnad for karfilzomib er derfor betydelig lavere enn i denne aktuelle metoden.

Pristilbud

Amgen har 31.07.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
538828	Kyprolis 10 mg, 1 hettegl, pulver til infusjonsvæske	2504,50 NOK	
073259	Kyprolis 30 mg, 1 hettegl, pulver til infusjonsvæske	7441,00 NOK	
150448	Kyprolis 60 mg, 1 hettegl, pulver til infusjonsvæske	14845,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad for Kyprolis på om lag [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 912 101 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC for den aktuelle kombinasjonen for karfilzomib + antiCD38-rettet behandling. Månedskostnaden for Kyprolis er om lag [redacted] NOK RHF-AUP.

Legemiddelverket skriver at Handlingsprogrammet anbefaler at karfilzomib doseres i en høyere enkeltdose ukentlig (once weekly; OW) heller enn på to påfølgende dager.

Årskostnad for Kyprolis beregnet med dosering i handlingsprogrammet er [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 141 400 NOK med maks-AUP.

Karfilzomib (Kyprolis) skal i den aktuelle metoden brukes i kombinasjon med daratumumab (Darzalex) og deksametason. Årskostnad for daratumuman (Darzalex) og deksametason er om lag henholdsvis om lag [redacted] RHF-AUP og [redacted] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Komparator Daratumumab i kombinasjon med proteasomhemmer (bortezomib) og deksametason (DvD) ble innført til den aktuelle indikasjonen 23.10.2017 (ID2017_011).

Denne aktuelle saken gjelder mulig utbytting av proteasomhemmeren bortezomib, i kombinasjon med daratumumab og deksametason (DvD), med proteasomhemmeren karfilzomib (DKd). Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av DKd vs. DvD.

I metodevurderingen av isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (IsaKd, ID2021_009), skriver Legemiddelverket at Medicinrådet (Danmark) konkluderer med at IsaKd "er minst like bra som, og muligens noe bedre enn, DvD". Legemiddelverket skriver videre at "Legemiddelverket finner det sannsynlig, dog usikkert, at Medicinrådets konklusjon rundt relativ effekt av IsaKd sammenlignet med DvD også kan overføres til DKd" (1).

Legemiddelverket har oppsummert kostnader forbundet med behandling med DKd, IsaKd og DvD i andre behandlingslinje. Legemiddelverket har estimert at kostnaden (legemiddel- og administrasjonskostnader) per pasient, per år behandlet med de ulike regimene, med utgangspunkt i maksimal AUP uten mva., er om lag (1):



CD38-rettet behandling	Kostnad pr pasient pr år Maks-AUP eks mva	Kostnad pr pasient pr år RHF-AUP eks mva
DVd*	1,5 millioner NOK første år 760 000 NOK påfølgende år	
IsaKd [#]	2,5 millioner NOK første år 2,4 millioner NOK påfølgende år	
DKd*	2,5 millioner NOK første år 1,9 millioner NOK påfølgende år	

*gjeldende avtalepriser for daratumab og karfilzomib.

isatuksimab #med tilbudt pris for

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason blir besluttet innført i Beslutningsforum 28.08.2023, kan metoden tas i bruk fra 1.10.2023.

Informasjon om refusjon av karfilzomib (Kyprolis) i andre land

Sverige: ingen informasjon tilgjengelig.

Danmark: ingen informasjon tilgjengelig.

Skottland (SMC): ingen informasjon tilgjengelig.

England (NICE/NHS), ikke innført 22.11.2023: *NICE is unable to make a recommendation on carfilzomib (Kyprolis) with daratumumab and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma in adults. This is because Amgen did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission (2).*

Oppsummering

Denne aktuelle saken gjelder mulig utbytting av proteasomhemmeren bortezomib i kombinasjonen daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd) med proteasomhemmeren karfilzomib (DKd).

Dersom karfilzomib (Kyprolis) blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2023.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

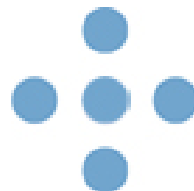
Linda Che Tran
Rådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	09.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.03.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	31.07.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	03.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	148 dager hvorav 137 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.	

Kilder:

1. https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_122_karfilzomib_Kyprolis_Kombobeh_myelomatose%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf
2. <https://nice.org.uk/guidance/ta841>



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 110 – 2023 ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason innføres til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.
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 01.11.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason innføres til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 1.11.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har i henhold til bestilling i ID2021_009 gjennomført en forenklet metodevurdering for isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen til Legemiddelverket tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi. Sanofi har levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenligner kombinasjonsbehandling med isatuksimab (Sarclisa), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason (IsaKd) med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason i kombinasjon (Kd). Legemiddelverket mener at dette ikke er riktig komparator for analysen, og har vurdert at oppdraget best kan svares ut ved en forenklet vurdering som belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk.

Det vurderes at metodevurderingen bør ses i sammenheng med metodevurderingen ID2019_122 daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason (DKd). Isatuksimab (Sarclisa) og daratumumab (Darzalex) er begge CD38-rettede legemidler.

LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab (Sarclisa) og daratumumab (Darzalex) kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

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

Andre relevante beslutninger

Isatuksimab (Sarclisa) er også indisert i kombinasjon med pomalidomid (Imnovid) og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling. Denne indikasjonen er tidligere metodevurdert og er per januar 2023 ikke innført av Nye metoder (ID2019_137).

Beslutning i Beslutningsforum 23.05.2022 (Sak 059-2022)

1. Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med deksametason og pomalidomid innføres ikke til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasom-hemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling.
2. Prisen for kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte. Særlig prisen for pomalidomid er høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandørene

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Multipelt myelom (myelomatose, benmargskreft) er en form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen som fører til dannelse av mange små svulster. Plasmaceller er modne B-celler som er spesialisert for produksjon av antistoffer (immunglobuliner) som er en viktig del av kroppens immunforsvar mot bakterier og virus. Ved myelomatose vil ukontrollert vekst av en bestemt type plasmaceller fortrengte produksjon av andre immunglobuliner og celler i benmargen, inkludert røde blodceller, blodplater og hvite blodceller. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Pasientene kan ha betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen.

Alvorlighet og prognosetap

Myelomatose er en alvorlig sykdom det ikke fins noen kur for. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Det anslås at totalt 250-300 myelomatosepasienter årlig er aktuell for behandling fra og med andrelinje, og at ca. 30 % av disse kan forventes å bli behandlet med CD38-rettet behandling (isatuksimab (Sarclisa), daratumumab (Darzalex)) i kombinasjon med Kd dersom slik behandling innføres. Dette svarer til 75-90 pasienter årlig. Pasientgrunnlaget kan være noe høyere den første tiden etter eventuell innføring grunnet opphenting av pasienter fra senere behandlingslinjer. Sanofi har i sine budsjettberegninger lagt til grunn at 79 andrelinjepasienter og 20

tredjelinjepasienter vil få behandling med cd38-rettet behandling i kombinasjon med Kd det femte året etter en eventuell innføring.

Behandling i norsk klinisk praksis

Valg av behandling ved myelomatose etter tilbakefall og/eller refraktær sykdom avhenger av flere faktorer, som pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, samt respons på og toleranse for tidligere behandling. Ulike legemidler av typen proteasomhemmere, immunmodulerende midler og monoklonale antistoffer benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner, og det er vanlig med mange behandlingslinjer. CD38 er en relativt selektiv markør for plasmaceller. CD38-rettet behandling (daratumumab (Darzalex), isatuksimab (Sarclisa)) anbefales for pasienter i andrelinje, og med bakgrunn i innføringsstatus i Nye metoder anbefaler handlingsprogrammet kombinasjonsbehandling med daratumumab (Darzalex), bortezomib og deksametason (DVD). Legemiddelverket mener DVD er det mest relevante sammenligningsalternativet for gjeldende metodevurderinger. Dette støttes av medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon: Relevant for metodevurderingen: Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Isatuksimab (Sarclisa) er også indisert i kombinasjon med pomalidomid (Imnovid) og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Virkningsmekanisme: Isatuksimab (Sarclisa) er et IgG1-avledet monoklonalt antistoff med affinitet for CD38-reseptoren, et protein som i stor grad uttrykkes på myelomatoseceller. Legemidlet virker gjennom IgG Fc avhengige mekanismer, inkludert antistoffavhengig cellemediert cytotoksitet, antistoffavhengig cellulær fagocytose og komplementavhengig cytotoksitet. Isatuksimab (Sarclisa) kan også indusere apoptose av tumorceller via en Fc-avhengig mekanisme. Blokkerer enzymaktiviteten til CD38.

Karfilzomib (Kyprolis) er en proteasomhemmer. Proteasomet er et system i cellene som bryter ned proteiner når disse er skadet eller ikke lenger trengs. Ved å hindre nedbrytningen av proteiner i kreftceller, der det er mer sannsynlig med et innhold av mer unormale proteiner, medfører karfilzomib at kreftcellene dør.

Deksametason er et syntetisk kortikosteroid med glukokortikoid, antiallergen, antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt.

Dosering

Isatuksimab (Sarclisa) 10 mg/kg kroppsvekt (intravenøs infusjon) i sykluser av 28 dager:

Syklus 1: Ukentlig (dag 1, 8, 15 og 22)

Syklus 2 og utover: Annenhver uke (dag 1 og 15)

Bivirkninger:

av IsaKd som ble hyppigst rapportert (≥ 20 %) i den kliniske studien IKEMA var: infusjonsreaksjoner (45,8 %), hypertensjon (36,7 %), diaré (36,2 %), øvre luftveisinfeksjon (36,2 %), pneumoni (28,8 %), fatigue (28,2 %), dyspné (27,7 %), insomni (23,7 %), bronkitt (22,6 %) og ryggsmelter (22,0 %). Alvorlige bivirkninger forekom hos 59,3 % av pasientene som fikk IsaKd. Den hyppigste alvorlige bivirkningen var pneumoni (21,5 %). Permanent seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger ble rapportert hos 8,5 % av pasientene behandlet med IsaKd. Bivirkninger med dødelig utfall under behandlingen ble rapportert hos 3,4 % av pasientene som ble behandlet med IsaKd.

For utfyllende informasjon om kombinasjonsbehandling med IsaKd, henvises det til [preparatomtalen](#) for isatuksimab (Sarclisa).

Effektdokumentasjon

Den generelle kliniske effekten av kombinasjonsbehandlingen IsaKd ved behandling av myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Den kliniske studien IKEMA, som lå til grunn ved vurdering av markedsføringstillatelse, sammenlignet behandling med IsaKd og Kd hos voksne pasienter med multipelt myelom og målbar sykdom, som tidligere hadde mottatt 1-3 behandlingslinjer. Etter en median oppfølgingstid på 43,96 måneder viste den endelige PFS-analysen en median PFS på 35,65 måneder for IsaKd-gruppen sammenlignet med 19,15 måneder for Kd-gruppen, med en hazard ratio på 0,576 (95,4 % KI: 0,418 til 0,792). Det er ikke gjort analyser av totaloverlevelse enda.

Helseøkonomi

Legemiddelverket har, etter samråd med medisinske fageksperter, vurdert at den mest relevante komparatoren for metodevurderingen er DVd. Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av IsaKd vs. DVd. Legemiddelverket mener det er relevant å henvise til det danske Medicinrådets vurdering av IsaKd som, basert på en indirekte effektsammenligning konkluderer med at IsaKd er minst like bra som, og muligens noe bedre, enn DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent.

Kd ble gjennom en kostnad-per-QALY analyse vurdert å ha en mereffekt over Vd - da Kd ble innført til behandling av myelomatose, etter førstelinjebehandling. (ID2016_039).

DVd ble sammenlignet med Vd - og funnet kostnadseffektiv da DVd ble innført til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose til voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling. (ID2017_011).

LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres. CD38-rettet behandling (daratumumab, isatuksimab) anbefales for pasienter i andrelinje, og med bakgrunn i innføringsstatus i Nye metoder anbefaler handlingsprogrammet kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd).

Om pristilbudet

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

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har oppsummert kostnader forbundet med behandling med IsaKd, DKd og DVd i andre behandlingslinje. Beregningene inkluderer legemiddel- og administrasjonskostnader, og tar utgangspunkt i mindre hyppig dosering av karfilzomib (Kyprolis) enn anbefalt i preparatomtalen, etter anbefaling i Handlingsprogram (for daratumumab) og tilbakemelding fra medisinske fageksperter. Legemiddelverket mener at median behandlingsvarighet for legemiddelregimene som sammenlignes sannsynligvis vil være et sted mellom 1,5 og 2,5 år i norsk klinisk praksis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom isatuksimab (Sarclisa) blir besluttet innført av Beslutningsforum 25.09.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.11.2023.

Oppsummert

Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandling med leverandører av hhv isatuksimab (Sarclisa) og karfilzomib (Kyprolis) i forbindelse med IsaKd (denne metoden) og DKd (ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst en tidligere behandling). Årskostnaden for de aktuelle CD38-rettet behandlingsalternativene er sammenlignet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen informasjon om denne metoden
- Danmark: *Medicinerrådet anbefaler ikke isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason (IsaCarDex) til lenalidomid-refraktære patienter, der tidligere har gennemgået mindst ét behandlingsforløb for sygdommen. Selvom datagrundlaget er usikkert, vurderer Medicinerrådet, at IsaCarDex ikke er ringere og muligvis også bedre til at forlænge tiden inden sygdomsforværring end daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DaraBorDex), som er den behandling, patienterne får i dag. Samtidig vurderer Medicinerrådet, at bivirkningsbyrden ved de to behandlinger er sammenlignelig. IsaCarDex er dog betydeligt dyrere end DaraBorDex. Derfor anbefaler Medicinerrådet ikke IsaCarDex som standardbehandling med den nuværende pris.*
- Skottland (SMC): *in the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation: isatuximab (Sarclisa®) is not recommended for use within NHSScotland.*
- England (NICE/NHS): *NICE is unable to make a recommendation on isatuximab (Sarclisa) with carfilzomib (Kyprolis) and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma because Sanofi did not provide an evidence submission.*

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

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

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

Oslo, 01.06.2023

Sak til beslutning: ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling.*

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

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.12.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.01.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	15.04.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18.12.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.09.2021 Medisinske fageksperter kontaktet første gang 28.09.2022 Sykehusinnkjøp kontaktet av Legemiddelverket 23.09.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	14.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	558 dager. Dette inkluderer 358 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder og i tillegg ytterligere 13 dager i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid, fra saken ble tildelt saksbehandler hos Legemiddelverket, på 187 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	14.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.03.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	23.03.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	01.08.2023 (Erstatter prisnotat av 23.5.2023)
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	71 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 64 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	24.05.2023
Beslutning i Beslutningsforum	25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 1. august 2023

ID2021_009: Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling - revidert

Bakgrunn

Prisnotatet erstatter tidligere innsendt prisnotat av 23.5.2023, grunnet bruk av feil dosering og påfølgende feil beregning av kostnader til karfilzomib (Kyprolis) i det opprinnelige prisnotatet.

Vi viser til forenklet metodevurdering av 14.3.2023. Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi. Sanofi har levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenligner kombinasjonsbehandling med isatuksimab, karfilzomib og deksametason (IsaKd) med karfilzomib og deksametason i kombinasjon (Kd). Legemiddelverket mener at dette ikke er riktig komparator for analysen, og har vurdert at oppdraget best kan svares ut ved en forenklet vurdering som belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk.

Legemiddelverket skriver at metodevurderingen bør ses i sammenheng med metodevurderingen av daratumumab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (DKd), se ID2019_122 (metoderapport ferdigstilt, men per nå ikke vurdert av BF). Isatuksimab og daratumumab er begge CD38-rettede legemidler.

LIS spesialistgruppe for onkologi har i forbindelse med anbud vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Det forventes derfor at IsaKd og DKd vil kunne brukes om hverandre i andre behandlingslinje dersom en eller begge regimer innføres.

CD38-rettet behandling (daratumumab, isatuksimab) anbefales for pasienter i andrelinje, og med bakgrunn i innføringsstatus i Nye metoder anbefaler handlingsprogrammet kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd). Legemiddelverket mener DVd er det mest relevante sammenligningsalternativet for gjeldende metodevurderinger. Dette støttes av medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med.



Legemiddelverket anslår at 75-90 pasienter årlig er aktuell for cd38-rettet behandling (isatuksimab, daratumumab) i kombinasjon med Kd. Pasientgrunnlaget kan være noe høyere den første tiden etter eventuell innføring grunnet opphenting av pasienter fra senere behandlingslinjer.

Pristilbud

Sanofi har 23.3.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
458904	Sarclisa, konsentrat til infusjon 20mg/ml, 5ml	7 908,50 NOK	
133049	Sarclisa, konsentrat til infusjon 20mg/ml, 25ml	39 397,30 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad for Sarclisa på [REDACTED] NOK første år med tilbudt RHF-AUP og 1 771 947 NOK første år med maks AUP inkl mva. Årskostnaden er beregnet med dosering 10mg/kg kroppsvekt ukentlig første 28-dagers syklus, deretter annenhver uke i henhold til SPC. Det er benyttet kroppsvekt 75 kg, beregningene inkluderer svinn. Månedskostnaden for Sarclisa er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP første år.

Isatuksimab (Sarclisa) skal benyttes i kombinasjon med karfilzomib og deksametason, årskostnad for karfilzomib (Kyprolis) er om lag [REDACTED] IS-AUP med dosering i henhold til SPC og [REDACTED] LIS-AUP med dosering i henhold til handlingsprogrammet/rapport fra Legemiddelverket. Årskostnad for deksametason (Neofordex)¹ er [REDACTED] inkl mva ihht til SPC.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har, etter samråd med medisinske fageksperter, vurdert at den mest relevante komparatoren for metodevurderingen er daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd). Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av IsaKd vs. DVd. Legemiddelverket mener det er relevant å henvise til det danske Medicinrådets vurdering av IsaKd som, basert på en indirekte effektsammenligning konkluderer med at IsaKd er minst like bra som, og muligens noe bedre, enn DVd. Med bakgrunn i Medicinrådets vurdering, mener Legemiddelverket det er sannsynlig at den kliniske effekten av IsaKd er minst like bra som DVd, men størrelsen på en eventuell mereffekt er ikke kjent

Legemiddelverket har oppsummert kostnader forbundet med behandling med IsaKd, DKd og DVd i andre behandlingslinje. Beregningene inkluderer legemiddel- og administrasjonskostnader, og tar utgangspunkt i mindre hyppig dosering av karfilzomib enn anbefalt i SPC, etter anbefaling i Handlingsprogram (for daratumumab) og tilbagemelding fra medisinske fageksperter.

Legemiddelverket mener at median behandlingsvarighet for legemiddelregimene som sammenlignes sannsynligvis vil være et sted mellom 1,5 og 2,5 år i norsk klinisk praksis.

¹ ID2015_005 prisnotat



CD38-rettet behandling	Kostnad pr pasient pr år Maks-AUP eks mva	Kostnad pr pasient pr år RHF-AUP eks mva
DVd*	1,5 millioner NOK første år 760 000 NOK påfølgende år	
IsaKd [#]	2,5 millioner NOK første år 2,4 millioner NOK påfølgende år	
DKd*	2,5 millioner NOK første år 1,9 millioner NOK påfølgende år	

*gjeldende avtalepriser. [#]med tilbudt pris for isatuksimab. Beregningene er gjort med gjeldende avtalepris for Kyprolis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Sarclisa blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.8.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 1. 10.2023.

Informasjon om refusjon av isatuksimab (Sarclisa) i andre land

Sverige: ingen informasjon om denne metoden

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason (IsaCarDex) til lenalidomid-refraktære pasienter, der tidligere har gjennomgått minst ét behandlingsforløp for sykdommen.

Selvom datagrundlaget er usikkert, vurderer Medicinrådet, at IsaCarDex ikke er ringere og muligvis også bedre til at forlænge tiden inden sygdomsforværring end daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DaraBorDex), som er den behandling, pasienterne får i dag. Samtidig vurderer Medicinrådet, at bivirkningsbyrden ved de to behandlinger er sammenlignelig.

IsaCarDex er dog betydeligt dyrere end DaraBorDex. Derfor anbefaler Medicinrådet ikke IsaCarDex som standardbehandling med den nuværende pris.²

Skottland (SMC): in the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation: isatuximab (Sarclisa®) is not recommended for use within NHSScotland³.

England (NICE/NHS): NICE is unable to make a recommendation on isatuximab (Sarclisa) with carfilzomib (Kyprolis) and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma because Sanofi did not provide an evidence submission.⁴

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i-l/isatuximab-sarclisa-i-komb-med-carfilzomib-og-dexamethason-til-2-linjebehandling-af-knoglemarvskraeft>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-non-sub-smc2423/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta727>



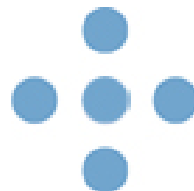
Oppsummering

Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandling med leverandører av hhv isatuksimab (Sarclisa) og karfilzomib (Kyprolis) i forbindelse med IsaKd (denne metoden) og DKd (ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst en tidligere behandling).

Årskostnaden for de aktuelle CD38-rettet behandlingsalternativene er sammenlignet. Dersom Sarclisa blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.8.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 1. 10.2023.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	14.3.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.3.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	23.3.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	1.8.2023	Erstatter prisnotat av 23.5.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	71 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 64 dager.	



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 111 – 2023 ID2022_010 Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_010 Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V).

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil innføres ikke til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_010 Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V).

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2022_010 Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil ikke innføres til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)

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

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel i Nye metoder. Statens Legemiddelverk har for ID 2022_010 gjort en forenklet vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) for behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V).

Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Otsuka Pharma Scandinavia AB (heretter kalt Otsuka Pharma) samt godkjent preparatomtale. Voklosporin (Lupkynis) fikk markedsføringstillatelse 15.09.2022 med indikasjonen «Voklosporin (Lupkynis) er indisert i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V)». Legemidlet har ingen andre godkjente indikasjoner.

Otsuka Pharma har sendt inn dokumentasjon fra kliniske studier for voklosporin (Lupkynis), en alvorlighetsberegning og en budsjettanalyse.

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

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk, autoimmun inflammatorisk sykdom med et vidt spekter av manifestasjoner. SLE kan affisere nesten alle organsystemer og 20-30 % av pasientene med SLE utvikler lupusnefritt. De fleste pasientene med SLE som utvikler lupusnefritt, gjør dette innen 5 år etter SLE-diagnosen og i mange tilfeller er lupusnefritt årsaken til at SLE diagnostiseres.

Lupusnefritt kan forårsake nyreskade slik som nefrittisk syndrom og nefrotisk syndrom, men i tidlig fase vil glomerulonefritter ofte være asymptomatiske. Fremskreden nyresykdom kan gi uspesifikke symptomer som tretthet (fatigue), hodepine, kvalme og kløe. Nyrefunksjonen kan være normal eller nedsatt og det kan foreligge perifere eller sentrale (hevelse rundt øynene) ødemer og hypertensjon. Det er stor variasjon i symptomer og progresjon for lupusnefritt, og det er ofte vanskelig å forutsi hvilke pasienter som vil få et alvorlig forløp. Biopsi av nyren vil være til hjelp for å vurdere alvorlighetsgrad og valg av behandling.

Lupusnefritt klassifiseres etter type glomerulær skade og omfanget av denne (se tabell 1). Særlig vurderes tilstedeværelse og lokalisasjon av proliferativ aktivitet og immunkompleksnedslag.

Tabell 1 Lupusnefritt klassifisering. Kilde: innsendt dokumentasjon og SLE metodebok (3)

Klasse	Manifestasjon/patologi	Kjennetegn
Klasse I	Minimal mesangial lupusnefritt	De fleste glomeruli (karnøster) er uaffisert
Klasse II	Mesangial proliferativ lupusnefritt	Minimale immunkompleks-nedslag
Klasse III	Fokal lupusnefritt	Et økende antall karnøster er ødelagt sammenlignet med klasse I og II, men >50 % av karnøstene er friske Immunkompleks-nedslag i ytre lag av vevet i karnøstene
Klasse IV	Diffus segmental eller global lupusnefritt	Et mer betydelig antall (≥50 %) karnøster er ødelagt Immunkompleks-nedslag i dypere lag av vevet i karnøstene og man kan se strukturelle endringer i ytre lag
Klasse V	Membranøs lupusnefritt	Omfattende Immunkompleks-nedslag er dypt infiltrert i nyrevevet Strukturelle uregelmessigheter kan være synlige
Klasse VI	Avansert sklerotisk lupusnefritt	Færre enn 10 % av karnøstene er funksjonelle Omfattende ødeleggelse og tap av nyrefunksjon

Denne metodevurderingen gjelder behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V).

Alvorlighet og prognosetap

Da dette er en forenklet metodevurdering har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, er det vanskelig å anslå hvor mange pasienter som vil få behandling med voklosporin (Lupkynis) dersom legemiddelet blir innført. De estimerer at 5-10 nye pasienter per år de neste 5 årene vil kunne få behandling med voklosporin (Lupkynis). Estimater er svært usikkert og avhenger av hvordan resultatene fra de kliniske studiene med voklosporin (Lupkynis) vil bli tolket i nyre- og revmatolog-miljøene og hvordan dataene vil bli inkorporert i internasjonale retningslinjer.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger ingen nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for SLE eller lupusnefritt i regi av Helsedirektoratet. Norsk revmatologisk forening har utarbeidet en metodebok med behandlingsanbefalinger for SLE (sist publisert i 2021 på metodebok.no). Medisinske fagekspertter har gitt innspill at klinisk praksis for behandling av lupusnefritt i Norge er i tråd med de internasjonale og nasjonale behandlingsanbefalingene som beskrevet i metodevurderingen.

Det overordnede målet for behandlingen av lupusnefritt er å redusere proteinuri for å bevare og forbedre nyrefunksjonen til pasientene samt forhindre utvikling av kronisk nyresykdom og ESRD (End-stage renal disease) som krever dialyse eller nyretransplantasjon.

Grunnbehandling: Alle pasienter med lupusnefritt bør stå på grunnbehandling med angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACE hemmer) eller Angiotensin II-reseptorblokker (A2-blokker) for god kontroll av proteinuri og blodtrykk. Det å senke proteinuri er et mål i seg selv, fordi det beskytter mot nyreskade på sikt. I tillegg vil immundempende basisbehandling med hydroksyklorokin være indisert ved alle klasser av lupusnefritt.

Behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V)

Dagens behandling av lupusnefritt har i all hovedsak vært uendret de siste 10 årene og har bestått av høye doser kortikosteroider i kombinasjon med off-label behandling med immundempende legemidler som MMF, syklofosamid, azatioprin, takrolimus og ciklosporin.

Induksjonsbehandling: Ifølge medisinske fagekspertter vil man for denne pasientgruppen starte behandling med en intensiv induksjonsterapi med høydose prednisolon i kombinasjon med MMF i 6 måneder, eller prednisolon i kombinasjon med intravenøs syklofosamid hver 2. uke i 3 måneder. Fagekspertene anser disse behandlingsregimene som likestilte med hensyn på effekt.

Vedlikeholdsbehandling: De medisinske fagekspertene bekrefter at førstevalgene for vedlikeholdsbehandling i norsk klinisk praksis er MMF eller azatioprin. MMF eller azatioprin gis sammen med lavdose prednisolon i 24-30 måneder med gradvis nedtrapping. Vanlig behandlingsslengde ved lupusnefritt er minst 3 år, men behandlingen kan ofte vare i 5-6 år og av og til lenger.

Kalsineurinhemmerne (CNI) takrolimus eller ciklosporin A kan være et godt behandlingsalternativ ved høygradig proteinuri (sees ofte ved lupusnefritt klasse IV og V), forutsatt at nyrefunksjonen er normal. De brukes i dag utenom godkjent indikasjon til dette bruksområdet. Man vil som regel velge en kombinasjonsbehandling med MMF 500 mg x 2/dag og takrolimus 2 mg x 2/dag i tillegg til adekvate doser med prednisolon og hydroksyklorokin for å gi en «multitarget effekt». Denne behandlingen settes ikke inn før etter minst 3-6 måneders induksjonsbehandling med MMF uten tilfredsstillende effekt på proteinurien. Takrolimus er vanligvis er førstevalg blant kalsineurinhemmerne i norsk klinisk praksis.

Behandling med aktuelt legemiddel

Voklosporin (Lupkynis) er en ny kalsineurinhemmer (CNI) strukturelt lik kalsineurinhemmeren ciklosporin A. Firmaet, Otsuka Pharma hevder at voklosporin (Lupkynis) har flere fordeler versus de tradisjonelle kalsineurinhemmerne takrolimus og ciklosporin, som en forutsigbar farmakokinetikk og farmakodynamikk som gir mulighet for fast dosering uten behov for monitorering av serumkonsentrasjon slik som for andre CNI og fire ganger økt potens versus ciklosporin, og en gunstig metabolsk profil assosiert med færre CNI-assosierte bivirkninger knyttet til lipider og glukose enn for takrolimus og ciklosporin.

Det finnes ingen direkte sammenliknende studier som kan bekrefte disse påstandene. Det er også utfordrende å gjennomføre indirekte sammenligninger av kliniske studier da det er betydelige forskjeller i studiene tilgjengelig for voklosporin (Lupkynis) og de tradisjonelle kalsineurinhemmerne med hensyn til f.eks. pasientkarakteristika og utfallsmål.

Medisinske fageksperter anser det som positivt med et nytt alternativ til standardbehandlingen av lupusnefritt, men voklosporin (Lupkynis) ser ikke ut til å representere noe vesentlig nytt innen behandlingen av lupusnefritt, da det ikke er snakk om et nytt behandlingsprinsipp eller en ny medikamentklasse. De antar at voklosporin (Lupkynis) i første omgang vil bli brukt som andrelinjebehandling etter 3-6 måneders induksjonsbehandling med MMF (eller evt. syklofosfamid), der pasienten ikke har tilfredsstillende effekt.

Dersom voklosporin (Lupkynis) blir tatt i bruk som andrelinjebehandling av lupusnefritt, vil kalsineurinhemmerne takrolimus og ciklosporin være aktuelle komparatorer i norsk klinisk praksis. Takrolimus er førstevalg av kalsineurinhemmerne i norsk klinisk praksis og vil derfor være den mest relevante komparator.

Fagekspertene antar at en «voklosporin-protokoll» (prednisolon + MMF + voklosporin) har potensiale til å kunne bli en ny standard eller 1. valg både som induksjons- og vedlikeholdsbehandling fremfor behandling med prednisolon og MMF alene. Dette er basert på resultatene fra AURORA-studien som viser bedre effekt (flere i komplett remisjon ved uke 52) og tilsvarende bivirkningsprofil for «voklosporin-protokollen». Dersom voklosporin blir tatt i bruk som førstelinjebehandling av lupusnefritt, vil MMF + prednisolon være relevant komparator i norsk klinisk praksis.

Fageksperter antar at voklosporin (Lupkynis) vil bli brukt i henhold til gjeldende preparatomtale og at det er naturlig å behandle i 52 uker (som i den kliniske studien, AURORA 1) før man tar stilling til videre behandling. Dersom data fra den kliniske studien AURORA-2 blir publisert i et fagfelleurdert tidsskrift og viser at behandling med voklosporin (Lupkynis) er effektiv og trygg, vil det kunne bli aktuelt med 3 års voklosporinbehandling.

Indikasjon

Voklosporin (Lupkynis) er indisert i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V).

Virkningsmekanisme

Voklosporin (Lupkynis) er et kalsineurinhemmende immunsuppressivum som hemmer kalsineurin på en doseavhengig måte.

Dosering

Den anbefalte dosen er 23,7 mg (tre 7,9 mg myke kapsler), to ganger daglig. Det anbefales at Voklosporin (Lupkynis) administreres så tett opptil en 12-timersplan som mulig, og med minst 8 timer mellom hver dose. Hvis man glemmer en dose, skal den tas så snart som mulig innen 4 timer etter den glemte dosen. Etter 4 timer skal den neste planlagte dosen tas til den planlagte tiden. Den neste dosen skal ikke doubles.

Voklosporin (Lupkynis) skal brukes i kombinasjon med mykofenolatmofetil. Legen skal vurdere effekten av behandlingen etter minst 24 uker, og foreta en egnet nytte- /risikoanalyse for fortsatt behandling

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med bruk av voklosporin (Lupkynis) er redusert eGFR (26,2 %) og hypertensjon (19,1 %). De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene med bruk av voklosporin (Lupkynis) var infeksjoner (10,1 %), akutt nyreskade (3 %) og hypertensjon (1,9 %). I de første fire ukene med voklosporinbehandling er det vanlig å oppleve hemodynamiske reduksjoner i eGFR, som deretter stabiliseres, også om behandlingen fortsetter. For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for voklosporin (Lupkynis).

Effektdokumentasjon

Den pivotale studien AURORA 1 og oppfølgingsstudien AURORA 2 utgjør det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for markedsføringstillatelsen til voklosporin (Lupkynis) og er sendt inn som dokumentasjon på effekt og sikkerhet for denne metodevurderingen.

I studiene fikk alle pasientene bakgrunnsbehandling med MMF (1g x 2 daglig) og kortikosteroider (opptil totalt 1 g intravenøs (iv) metylprednisolon over dag 1 og 2, etterfulgt av en startdose med orale kortikosteroider på 25 mg/dag (eller 20 mg/dag hvis kroppsvekten var < 45 kg), trappet ned til 2,5 mg/dag innen uke 16.

AURORA 1 var en prospektiv, randomisert, dobbeltblind fase 3-studie som sammenlignet 23,7 mg voklosporin to ganger daglig (n = 179) vs. placebo (n = 178) over en 52-ukers behandlingsperiode.

Primærendepunktet i AURORA 1-studien var antall pasienter med renal respons ved uke 52.

- Flere pasienter i voklosporingruppen (40,8 %) enn i placebogruppen (22,5 %) oppnådde det primære endepunktet med renal respons (Oddsratio, OR, 2,65; 95% KI, 1,64-4,27; p <0.001).

Tabell 4 AURORA 1 -Oppsummering av effektendepunkter(2)

	Voklosporin (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Oddsratio vs. placebo (95 % KI)	p-verdi
Nyrerespons ved uke 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Nyrerespons ved uke 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Partiell nyrerespons* ved uke 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Partiell nyrerespons* ved uke 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

*Partiell nyrerespons definert som en 50 % reduksjon i UPCR

KI = konfidensintervall; UPCR = urin-protein/kreatinin-ratio

AURORA 2-studien var en fortsettelsesstudie for å evaluere langtidssikkerheten og -effekten av voklosporin (Lupkynis) hos pasienter som fullførte behandlingen i AURORA 1-studien. Pasientene forble på samme behandling og dose av voklosporin (Lupkynis) (n = 116) eller placebo (n = 100) som på slutten av AURORA 1, og fortsatte behandlingen i opptil 2 år (3 år totalt i AURORA 1 + 2). Over 85 % av pasientene fullførte studien (voklosporin: 87,1 %, placebo 85,0 %); 79,3 % av voklosporin-pasientene og 73 % av placebopasientene var fremdeles på studielegemidlet ved slutten av studien.

Primærendepunktet i AURORA 2- studien var å studere bivirkningsprofil og rutine biokjemiske og hematologiske vurderinger (måned 12 (AURORA 2 baseline) til 36 måneder).

Sentrale sekundærendepunkter i AURORA 2- studien var:

- Antall pasienter med renal respons (Måned 12 (AURORA 2-baseline), 18, 24, 30 og 36)
- Antall pasienter med delvis respons (Måned 12 (AURORA 2-baseline), 18, 24, 30 og 36)
- Endring i UPCR fra AURORA-1 baseline (Måned 12 (AURORA 2-baseline), 18, 24, 30 og 36)

Hovedresultater:

Andelen pasienter med renal respons ved måned 36 var:

- ITT fra AURORA 1 studien: 33 % (59/179) i voklosporingruppen og 22 % (39/178) i placebogruppen
- ITT, AURORA 2 studien: 51 % (59/116) i voklosporingruppen og 39 % (39/100) i placebogruppen

Det ble ikke observert noen uventede nye bivirkninger hos pasientene som fortsatte med voklosporinbehandling i AURORA-2 vs. de pasientene som fortsatte på placebobehandling. 86,2 % av pasientene som fikk voklosporin (Lupkynis) opplevde bivirkninger (AE), mens 80 % av pasientene som fikk placebo opplevde bivirkninger (AE).

Legemiddelverkets vurdering

Voklosporin (Lupkynis) er en ny kalsineurinhemmer som har fått markedsføringstillatelse i Norge for behandling av aktiv lupusnefritt klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V). Voklosporin (Lupkynis) har en immundempende effekt som fører til hemming av lymfocytproliferasjon, T-celle cytokinproduksjon og uttrykking av overflateantigener som aktiverer T-cellene.

De kliniske studiene viser at voklosporin, (Lupkynis) sammen med MMF og kortikosteroider, gir raskere og mer effektiv reduksjon av proteinuri sammenlignet med MMF og kortikosteroider alene. Studieresultatene er ifølge EMA statistisk signifikante og kliniske relevante.

Som for andre kalsineurinhemmere, kan sikkerhetsprofilen til voklosporin (Lupkynis) karakteriseres som alvorlig og kompleks. Det viktigste sikkerhetshensynet ved voklosporinbehandling er risiko for nefrotoksisitet, men denne vurderes å være håndterbar gjennom regelmessig monitorering av eGFR, og dosereduksjoner eller behandlingsstopp dersom eGFR reduseres.

Ifølge de medisinske fageksperter er utfallsmålene i AURORA-1 og AURORA-2 klinisk og prognostisk relevante. Med en oppfølgingstid på kun 52 uker og 357 pasienter i AURORA-1 studien, er det ikke realistisk med harde endepunkter som endestadium nyresvikt (dialyse eller transplantasjon) eller død. Antakelig gjelder det samme for AURORA-2 studien, til tross for 3 års oppfølgingstid. Legemiddelverket støtter denne vurderingen.

De medisinske fagekspertene sier videre at designet på AURORA studien gjør det vanskelig å konkludere med at «voklosporin-protokollen» er bedre enn behandling med prednisolon og MMF som kombinert induksjons- og vedlikeholdsbehandling. For å kunne svare godt på dette spørsmålet, burde man gjennomført en «head-to-head» studie hvor nydiagnostiserte lupusnefrittpasienter ble randomisert enten til behandling med «voklosporin-protokollen» eller til behandling med prednisolon + MMF alene.

I forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse, gjorde EMA det klart for Otsuka Pharma at det ikke var tydelig hvorvidt pasientene inkludert i studien tidligere har respondert på standardbehandling for lupusnefritt og fått tilbakefall (relaps) eller om pasientene ikke har oppnådd effekt av behandling (refraktære pasienter). Otsuka Pharma klargjorde i den forbindelse at det ikke har blitt samlet inn data i studien som gjelder pasienters respons eller tilbakefall på

tidligere lupusnefrittbehandling. Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, reduserer dette generaliserbarheten og den praktiske nytten av AURORA-dataene.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at tilgjengelig dokumentasjon ikke gir grunnlag for å hevde at voklosporin (Lupkynis) har fordeler sammenlignet med dagens behandling med kalsineurinhemmere.

Helseøkonomi

Pristilbud

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

Budsjettkonsekvenser

I metodevurderingen antar Legemiddelverket at 7 nye pasienter vil få behandling med voklosporin (Lupkynis) hvert år dersom behandlingen innføres i spesialisthelsetjenesten.

I forbindelse med budsjettberegningene skriver Legemiddelverket følgende:

«Hva som vil bli behandlingsvarighet med voklosporin i klinisk praksis har betydning for budsjettet, men dette er foreløpig ikke avklart. Legemiddelverket har derfor sett på to mulige scenarioer:

- De medisinske fagekspertene mener det vil være naturlig å behandle med voklosporin i 52 uker (som i AURORA 1) før man tar stilling til videre behandling. Dersom de 7 nye årlige pasientene som er aktuelle for behandling behandles med voklosporin istedenfor en annen kalsineurinhemmer (takrolimus eller ciklosporin), vil de årlige budsjettvirkningene være på omtrent 850 000 NOK (maks AUP inkl. mva.). Dette estimatet forutsetter at pasientantallet og insidensen holdes stabilt, samt at behandlingsvarighet er begrenset til ett år for samtlige kalsineurinhemmere*
- Medisinsk fagekspert forteller at det vil kunne bli aktuelt med lengre behandlingsvarighet, men at dette avhenger av hvordan voklosporindataene vil bli tolket i nyre- og revmatolog-miljøene og hvordan dataene vil bli inkorporert i internasjonale retningslinjer. Dersom disse årlig 7 nye pasientene fortsetter voklosporinbehandling over lengre tid og pasientantallet akkumulerer seg, vil de årlige budsjettvirkningene øke fra omtrent 850 000 NOK i år 1, til omtrent 4,3 millioner NOK i år 5 (maks AUP inkl. mva.). Dette tilsvarer et akkumulert pasientantall på 35 pasienter i år 5.»*

Kostnadene ved behandling med voklosporin (Lupkynis) er høyere enn kostnadene ved behandling med andre kalsineurinhemmere.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom voklosporin (Lupkynis) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 25. september, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.11.2023 da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Innført i februar 2023 basert på en kostnad-per-QALY analyse.**
«TLV:s hälsoekonomiska analys visar att kostnaden för Lupkynis är i nivå med vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2023-02-24-lupkynis-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html?query=lupkynis>

- **Danmark: Pågående vurdering.**

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/voclosporin-lupkynis-lupus-nefritis>

- **Skottland (SMC): Pågående vurdering.**

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voclosporin-lupkynis-full-smc2570/>

- **England (NICE/NHS): Innført i mai 2023 basert på kostnad-per-QALY analyse.**

«Voclosporin with mycophenolate mofetil is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating active class 3 to 5 (including mixed class 3 and 5, and 4 and 5) lupus nephritis in adults. It is only recommended if the company provides voclosporin according to the commercial arrangement.»

«The committee recalled the uncertainty associated with the company's model and long-term treatment effect estimations. It also acknowledged the efforts of the company to address some of the committee's concerns discussed in draft consultation guidance. It recalled that both the EAG's and company's base case were associated with uncertainty. But, plausible cost-effectiveness estimates were sufficiently low enough to be considered a cost-effective use of NHS resources. This means voclosporin plus mycophenolate mofetil is recommended for treating lupus nephritis.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta882/resources/voclosporin-with-mycophenolate-mofetil-for-treating-lupus-nephritis-pdf-82613730259141>

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

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

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

Oslo, 11.09.2023

Sak til beslutning: ID2022_010 Voklosporin (Lupkynis) - Kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V).

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2022_010 Voklosporin (Lupkynis) - Kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V).

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.09.2023 klarert at metodevurderingen og prisnotatet 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

ID2022_010 Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.12.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	17.01.2022 oppdatert 12.04.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	15.09.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.01.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04.10.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	31.08.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	308 dager. Dette innebærer 175 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	01.08.2023 Endelig metodevurdering mottatt 31.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	28.08.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	01.09.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	32 dager hvorav 27 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.09.2023
Beslutning i Beslutningsforum	25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 01.09.2023

ID2022_010: Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 31.08.2023 samt godkjent preparatomtale. Metodevurderingen svarer ut følgende bestilling fra Bestillerforum: «*En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for voklosporin i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS*».

Det foreligger dermed ingen vurdering av relativ effekt eller kostnadseffektivitet av behandling med Lupkynis sammenlignet med relevante behandlingsalternativer.

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk, autoimmun inflammatorisk sykdom med et vidt spekter av manifestasjoner. Lupusnefritt er en av de mest alvorlige organmanifestasjonene ved SLE og karakteriseres vanligvis som en glomerulonefritt (inflammasjon i nyrenes karnøster). Det er stor variasjon i symptomer og progresjon for lupusnefritt, og det er ofte vanskelig å forutsi hvilke pasienter som vil få et alvorlig forløp.

Lupkynis er en kalsineurinhemmer med immunsuppressiv effekt til behandling av lupusnefritt.

Legemiddelverket har vurdert at mest relevante komparator for denne metodevurderingen er kalsineurinhemmerne takrolimus og ciklosporin, og hovedsakelig takrolimus siden denne kalsineurinhemmeren er førstevalg i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket skriver også at takrolimus og ciklosporin brukes utenfor godkjent indikasjon (off-label) til behandling av lupusnefritt, men at disse behandlingene er ansett som etablert praksis over en lengre periode.



Pristilbud

Otsuka Pharma har 28.08.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
114883	Lupkynis, kapsel 7,9 mg, 180 stk	12 148,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 147 810 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 3 kapsler Lupkynis to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Lupkynis er om lag [redacted] RHF-AUP.

Legemiddelverket har beregnet årskostnader ved behandling med mest relevante komparatorer (andre kalsineurinhemmere), vi viser til tabell 6 i rapporten:

Tabell 6. Legemiddelkostnader pr. pasient - oppgitt pr. pakning, dag, måned (30 dager) og årskostnaden. Alle legemiddelpriser er basert på maksimal AUP med mva.

	Pakningspris (stk)	Dagskostnad	Månedskostnad (30 dager)	Årskostnad (365 dager)
Voklosporin (7,9 mg)	12 148,8 (180 stk)	404,96	12 148,8	147 810
Takrolimus (Prograf) (1 mg)	902,5 (50 stk)	72,2	2 166	26 353
Ciklosporin (100 mg)	1360,3 (50 stk)	54,4*	1 632*	19 856*

*Beregning av kostnad for ciklosporin: Antatt vekt 73 kg. Basert på en dosering 3 mg/kg/dag tilsvarer dette 219 mg daglig. Ciklosporindosen må gis to ganger daglig, noe som tilsvarer ca. 110 mg 2 ganger daglig. Ettersom det kun foreligger 25 mg, 50 mg og 100 mg styrke, runder Legemiddelverket ned til 100 mg to ganger daglig.

Kostnadseffektivitet

Det foreligger ingen vurderinger av kostnadseffektivitet av behandling med Lupkynis sammenlignet relevante behandlingsalternativer.

Budsjettkonsekvenser

I metodevurderingen antar Legemiddelverket at 7 nye pasienter vil få behandling med Lupkynis hvert år dersom behandlingen innføres i spesialisthelsetjenesten. Dette gir følgende budsjettkonsekvenser:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 850 000 – 4,3 millioner NOK
Avtalepris mottatt 28.08.2023 inkl. mva.	

I forbindelse med budsjettberegningene skriver Legemiddelverket følgende:

«Hva som vil bli behandlingsvarighet med voklosporin i klinisk praksis har betydning for budsjettet, men dette er foreløpig ikke avklart. Legemiddelverket har derfor sett på to mulige scenarier:



- De medisinske fagekspertene mener det vil være naturlig å behandle med voklosporin i 52 uker (som i AURORA 1) før man tar stilling til videre behandling. Dersom de 7 nye årlige pasientene som er aktuelle for behandling behandles med voklosporin istedenfor en annen kalsineurinhemmer (takrolimus eller ciklosporin), vil de årlige budsjettvirkningene være på omtrent 850 000 NOK (maks AUP inkl. mva.). Dette estimatet forutsetter at pasientantallet og insidensen holdes stabilt, samt at behandlingsvarighet er begrenset til ett år for samtlige kalsineurinhemmere.
- Medisinsk fagekspert forteller at det vil kunne bli aktuelt med lengre behandlingsvarighet, men at dette avhenger av hvordan voklosporindataene vil bli tolket i nyre- og revmatolog-miljøene og hvordan dataene vil bli inkorporert i internasjonale retningslinjer. Dersom disse årlig 7 nye pasientene fortsetter voklosporinbehandling over lengre tid og pasientantallet akkumulerer seg, vil de årlige budsjettvirkningene øke fra omtrent 850 000 NOK i år 1, til omtrent 4,3 millioner NOK i år 5 (maks AUP inkl. mva.). Dette tilsvarer et akkumulert pasientantall på 35 pasienter i år 5.»

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Lupkynis blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 25. september, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.11.2023 da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av voklosporin (Lupkynis) i andre land

Sverige: Innført i februar 2023 basert på en kostnad-per-QALY analyse.

«TLV:s hälsoekonomiska analys visar att kostnaden för Lupkynis är i nivå med vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2023-02-24-lupkynis-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html?query=lupkynis>

Danmark: Pågående vurdering.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/voclosporin-lypkynis-lupus-nephritis>

Skottland (SMC): Pågående vurdering.

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voclosporin-lupkynis-full-smc2570/>

England (NICE/NHS): Innført i mai 2023 basert på kostnad-per-QALY analyse.

«Voclosporin with mycophenolate mofetil is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating active class 3 to 5 (including mixed class 3 and 5, and 4 and 5) lupus nephritis in adults. It is only recommended if the company provides voclosporin according to the commercial arrangement.»

«The committee recalled the uncertainty associated with the company's model and long-term treatment effect estimations. It also acknowledged the efforts of the company to address some of the committee's concerns discussed in draft consultation guidance. It recalled that both the EAG's and company's base case were associated with uncertainty. But, plausible cost-effectiveness estimates



were sufficiently low enough to be considered a cost-effective use of NHS resources. This means voclosporin plus mycophenolate mofetil is recommended for treating lupus nephritis.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta882/resources/voclosporin-with-mycophenolate-mofetil-for-treating-lupus-nephritis-pdf-82613730259141>

Oppsummering

Lupkynis er en kalsineurinhemmer med immunsuppressiv effekt til behandling av lupusnefritt. Legemiddelverket har vurdert at mest relevante komparator for denne metodevurderingen er kalsineurinhemmerne takrolimus og ciklosporin.

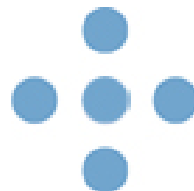
Det foreligger ingen vurdering av kostnadseffektivitet av behandling med Lupkynis sammenlignet relevante behandlingsalternativer. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som oppsummerer effekt, sikkerhet og kostnader.

Kostnadene ved behandling med Lupkynis er [REDACTED] kostnadene ved behandling med andre kalsineurinhemmere.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	01.08.2023	Endelig metodevurdering mottatt 31.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.08.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	28.08.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	01.09.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	32 dager hvorav 27 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 112 – 2023 ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk 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 ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling.

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Risankizumab (Skyrizi) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemidlet forutsettes å inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 01.11.2023.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling.

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at risankizumab (Skyrizi) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling.

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

Legemidlet forutsettes å inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 01.11.2023.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en ny indikasjon for et allerede innført legemiddel. Legemidlet inngår i anbud. Statens Legemiddelverk har gjennomført en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale for ID2022_050 risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling.

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022, og har vurdert at det er hensiktsmessig at utredning for metode ID2022_050 forenkles ytterligere.

Abbvie har levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering, men Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har oppsummert offentlig

tilgjengelig dokumentasjon om risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Behandlingsprinsippet er kjent fra før. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemiddelet til andre indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum, og inkludert i anbud.

En eventuell innføring av risankizumab (Skyrizi) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Behandling med risankizumab (Skyrizi) for Crohns sykdom innebærer lansering av ny administrasjonsform og ny styrke for risankizumab (Skyrizi). Ved Crohns sykdom skal risankizumab (Skyrizi) gis som intravenøs infusjon (600 mg) ved oppstart og som subkutan injeksjon med bruk av en ny type sylinderrampulle (360 mg) i vedlikeholdsfasen.

Klinikere fra spesialistgruppa for TNFBIO anbudet vurderer at risankizumab (Skyrizi) særlig er aktuell til behandling av pasienter som ikke har fått effekt av tidligere biologisk behandling med TNF-alfa hemmere og at behandlingen bør inkluderes i anbudet dersom risankizumab (Skyrizi) får positiv beslutning i Beslutningsforum.

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

Tidligere beslutninger i Beslutningsforum

Risankizumab (Skyrizi) er innført til:

- Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. ID2018_130: Metodevurdert og besluttet innført 23-09-2019. Inngår i legemiddelanbudet 2306b TNF BIO for psoriasis (Sak 26-2019).
- Alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). ID2021_095: Metodevurdert og besluttet innført 18-10-2022. Inngår i legemiddelanbudet 2306b TNF BIO for psoriasisartritt. (Sak 139-2022).

Om sykdommen

Crohns sykdom er en betennelsessykdom som kan ramme alle deler av tarmsystemet. Den vanligste delen av tarmsystemet som er påvirket, er overgangspartiet mellom tynntarmen og tykktarmen. Betennelsen kan gå gjennom hele tarmveggen, fra slimhinnen og til utsiden av tarmen. Det betente området blir rødt, hovent, smertefullt og det kan blø. Typisk for denne sykdommen er at det også kan dannes betennelsesknuter (granulomer) i tarmveggen. Ved betennelser vil det også dannes arrvev. Både granulomer og arrvev kan føre til at det blir trange partier i tarmen. De angrepne områdene kan ikke lenger opprettholde sine normale funksjoner, noe som kan føre til diaré. Typiske plager ved Crohns sykdom er tilbakevendende magesmerter. Ofte er det også diaré, med eller uten blod. Andre symptomer kan være følelse av oppblåsthet, kvalme, brekninger, nedsatt matlyst og vekttap. Noen har sykdom hovedsaklig rundt og i endetarmsåpningen. Typisk er betennelser, byller og sprekkdannelser. Sykdomsforløpet varierer. Mange er helt symptomfrie i lange perioder, men nesten alle får tilbakefall. Sykdommen finnes hos gjennomsnittlig 1-2 av 1000 personer.

Fra [Legemiddelverkets notat](#)

Alvorlighet og prognosetap

Det er ikke beregnet alvorlighet og prognosetap i denne saken.

Pasientgrunnlag i Norge ikke beregnet.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Aktuell indikasjon: Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling.

Virkningsmekanisme

Hemmer interleukin-23 (IL-23)

Dosering

Anbefalt dosering er 600 mg intravenøs infusjon i uke 0, 4 og 8, etterfulgt av 360 mg subkutan injeksjon i uke 12, og deretter hver 8. uke. Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk nytte innen uke 24.

Bivirkninger

Den hyppigst rapporterte bivirkningen var infeksjoner i øvre luftveier (15,6 %). For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for risankizumab (Skyrizi).

Behandling i norsk klinisk praksis

Følgende biologiske legemidler er tilgjengelig for behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom:

- TNF- α hemmere: infliximab og adalimumab.
- IL-12- og IL-23-hemmer: ustekinumab (ID2016_064)
- Immunsuppresivt biologisk legemiddel: vedolizumab (ID2014_037)

Det foreligger flere bestillinger fra Bestillerforum RHF for andre legemidler til behandling av Crohns sykdom. Sykehusinnkjøp HF har avtaler på biologiske legemidler til behandling av Crohns sykdom i legemiddelanbudene 2206a og 2306b TNF BIO.

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat

Sikkerhet og effekt av risankizumab (Skyrizi) er evaluert hos 1 419 pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom i tre randomiserte, dobbeltblindede placebokontrollerte multisenterstudier; ADVANCE, MOTIVATE og FORTIFY.

ADVANCE (n=850) og MOTIVATE (n=569) er to ulike studier med 12 ukers intravenøs induksjonsbehandling, med mulighet for en 12 ukers forlengelsesperiode for pasienter som ikke oppnådde klinisk respons i uke 12*.

- I begge studiene ble pasientene randomisert til å motta risankizumab 600 mg i.v, risankizumab 1200 mg i.v eller placebo i.v.
- Alle pasientene i MOTIVATE-studien hadde hatt tidligere biologisk svikt.
- ADVANCE-studien inkluderte pasienter både med og uten tidligere biologisk svikt.
- Begge studiene ble etterfulgt av en samlet oppfølgingsstudie, FORTIFY. FORTIFY var en 52 ukers randomisert studie av subkutan vedlikeholdsbehandling som inkluderte pasienter med klinisk respons på intravenøs induksjonsbehandling.

462 pasienter oppnådde respons i ADVANCE og MOTIVATE, og gikk videre inn i FORTIFY-studien. Pasientene ble re-randomisert til å fortsette på subkutan vedlikeholdsbehandling med risankizumab (Skyrizi) 360 mg, risankizumab (Skyrizi) 180 mg eller placebo. Resultatene for de to ko-primære endepunktene i disse studiene er vist i tabellene under. Resultatene er kun gjengitt for den anbefalte doseringen, 600 mg i.v. som induksjon og 360 mg subkutan som vedlikeholdsbehandling.

Oppsummering: De europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) oppsummerer at for de undersøkte primære og sekundære utfallsmålene viser studiene at risankizumab (Skyrizi) har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante for de godkjente doseringene.

Det pågår en klinisk studie av risankizumab (Skyrizi) til behandling av Crohns sykdom, hvor behandlingen sammenlignes med en annen aktiv behandling, ustekinumab, påbegynt i 2020 og estimert avsluttet i 2023 (NCT04524611).

	ADVANCE		MOTIVATE	
	Placebo i.v (n=175)	Risankizumab 600 mg i.v (n=336)	Placebo i.v (n=187)	Risankizumab 600 mg i.v (n=191)
Klinisk remisjon, uke 12*	22 %	43 %	19 %	35 %
Endoskopisk respons, uke 12**	12 %	40 %	11 %	29 %

	FORTIFY	
	Risankizumab i.v induksjon/placebo s.c (n=164)	Risankizumab i.v induksjon/ risankizumab 360 mg s.c (n=141)
Klinisk remisjon, uke 12*	40 %	52 %
Tidligere biologisk svikt	34 % (n=123)	48 % (n=102)
Uten tidligere biologisk svikt	56 % (n=41)	62 % (n=39)
Endoskopisk remisjon, uke 12**	22 %	47 %
Tidligere biologisk svikt	20 % (N=123)	44 % (n=102)
Uten tidligere biologisk svikt	27 % (n=41)	54 % (n=39)

Helseøkonomi

Pristilbud

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

Behandling med risankizumab (Skyrizi) for Crohns innebærer lansering av ny administrasjonsform og ny styrke for risankizumab (Skyrizi). Ved Crohns sykdom skal risankizumab (Skyrizi) gis som intravenøs infusjon (600 mg) ved oppstart og som subkutan injeksjon med bruk av en ny type sylinderrampulle (360 mg) i vedlikeholdsfasen.

LIS TNF/BIO anbudet

Klinikere fra spesialistgruppa for TNFBIO anbudet vurderer at risankizumab (Skyrizi) særlig er aktuell til behandling av pasienter som ikke har fått effekt av tidligere biologisk behandling med TNF-alfa hemmere og at behandlingen bør inkluderes i anbudet dersom risankizumab (Skyrizi) får positiv beslutning i Beslutningsforum.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at en eventuell innføring av risankizumab (Skyrizi) ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Det antas derfor at en eventuell

innføring av risankizumab (Skyrizi) trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av særlig betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom risankizumab (Skyrizi) blir besluttet innført av Beslutningsforum 25.09.2023 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.11.2023 for denne indikasjonen, gitt at de aktuelle pakningene er markedsført i Norge på dette tidspunktet.

Oppsummert

Spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet mener at effekt og sikkerhet ved behandling med risankizumab (Skyrizi) er tilstrekkelig sammenlignbart med de andre legemidlene som inngår i TNFBIO anbudet på Crohns sykdom. Med tilbudt pris vil risankizumab (Skyrizi) plassere seg i anbudets rangering som vist i tabellene over.

Informasjon om refusjon i andre land

- **Sverige:** Innført med begrensning i august 2023:
«Subventioneras endast för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.» Lenke:<https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-08-25-skyrizi-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=skyrizi>
- **Danmark:** Beslutning i Medicinrådet mars 2023:
«Medicinrådet har besluttet, at lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning. Vurderingen følger Medicinrådets metodevejledning og procesvejledning for vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser. OBS: Lægemidlet er først anbefalet af Medicinrådet, når lægemiddelrekommandationen er offentliggjort.
Lenke:<https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/risankizumab-skyrizi-inflammatoriske-tarmsygdomme>
- **Skottland (SMC):** Pågående vurdering.
- **England (NICE/NHS):** Innført med begrensning i mai 2023.
«Risankizumab is recommended as an option for treating moderately to severely active Crohn's disease in people 16 years and over, only if: i) the disease has not responded well enough or lost response to a previous biological treatment, or ii) a previous biological treatment was not tolerated, or iii) tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are not suitable. Risankizumab is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.»
Lenke:<https://www.nice.org.uk/guidance/ta888/resources/risankizumab-for-previously-treated-moderately-to-severely-active-crohns-disease-pdf-82613740336837>

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [Legemiddelverkets notat](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 08.09.2023

Sak til beslutning: ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat/metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.09.2023 klarert at metodevurderingen og prisnotatet 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

ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.03.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.04.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	26.04.2019/21.11.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18.10.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	20.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	10.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	14.03.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	30.08.2023 Pakningen med varenummer 372927 krevde godkjent CE-merking. Fikk CE-merking 22.08.2023.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	31.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	175 dager hvorav 170 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	04.09.2023
Beslutning i Beslutningsforum	25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 31.08.2023

ID2022_050: Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 20.03.2023, samt godkjent preparatomtale for Skyrizi til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har respondert utilstrekkelig på, har mistet respons på, eller er intolerante overfor konvensjonell behandling eller en biologisk behandling.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Abbvie, men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om Skyrizi til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom.

Skyrizi er en interleukin-23-hemmer (IL-23) som tidligere er innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av psoriasis (ID2018_130) og psoriasisartritt (ID2021_095), og som er omfattet av TNFBIO anbudene. Behandling med Skyrizi for psoriasis og psoriasisartritt gis som subkutan injeksjon med ferdigfylt penn eller sprøyte, 150 mg. I TNFBIO anbudet (2306b) på Crohns sykdom inngår IL-12/23 hemmeren Stelara (ustekinumab).

Behandling med Skyrizi for Crohns innebærer lansering av ny administrasjonsform og ny styrke for Skyrizi. Ved Crohns sykdom skal Skyrizi gis som intravenøs infusjon (600 mg) ved oppstart og som subkutan injeksjon med bruk av en ny type sylinderrampulle (360 mg) i vedlikeholdsfasen.

Klinikere fra spesialistgruppa for TNFBIO anbudet vurderer at Skyrizi særlig er aktuell til behandling av pasienter som ikke har fått effekt av tidligere biologisk behandling med TNF-alfa hemmere og at behandlingen bør inkluderes i anbudet dersom Skyrizi får positiv beslutning i Beslutningsforum.



Pristilbud

Abbvie har 23.08.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
372927	Skyrizi, sylinderrampulle 360 mg, 1 stk (s.c.)	46 384,60 NOK	
039302	Skyrizi, hetteglass 600 mg, 1 stk (i.v.)	46 384,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] i det første behandlingsåret og [REDACTED] i påfølgende år med tilbudt RHF-AUP. Tilsvarende blir årskostnadene for første og andre behandlingsår med maks AUP på henholdsvis 376 405 NOK og 302 328 NOK. Årskostnadene er beregnet med dosering 600 mg intravenøs infusjon i uke 0, 4 og 8 og deretter 360 mg subkutan injeksjon hver 8. uke fra uke 12, i henhold til SPC. Månedskostnaden for Skyrizi er om lag [REDACTED] i det første behandlingsåret og om lag [REDACTED] i påfølgende år, med RHF-AUP,

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for Crohns i 2206a og 2306b TNF BIO er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader inkludert eventuelle administrasjonskostnader. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. Rangeringen baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP. Klinikere i spesialistgruppa for TNFBIO har opplyst om at de fleste pasientene som behandles med Stelara for Crohns sykdom får behandling hver 8. uke (definert som Stelara høy dose i tabellen).

Behandlingskostnad for Skyrizi (risankizumab) basert på tilbudspris 23.08.2023

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Risankizumab Skyrizi			

Behandlingskostnader ved Crohns sykdom basert på gjeldende anbudspriser fra 2206a og 2306b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab Hyrimoz			
Adalimumab Hyrimoz (høy dose)			
Infliksimab Zessly			
Upadacitinib Rinvoq (15 mg)			
Ustekinumab Stelara			
Upadacitinib Rinvoq (30 mg)			
Ustekinumab Stelara (høy dose)			



Vedolizumab Entyvio (sc.)	
Vedolizumab Entyvio (iv.)	
Vedolizumab Entyvio (iv. høy dose)	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at en eventuell innføring av Skyrizi ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Det antas derfor at en eventuell innføring av Skyrizi trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av særlig betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Skyrizi blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av risankizumab (Skyrizi) i andre land

Sverige: Innført med begrensning i august 2023:

«Subventioneras endast för patienter som har behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-08-25-skyrizi-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=skyrizi>

Danmark: Beslutning i Medicinrådet mars 2023:

«Medicinrådet har besluttet, at lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning. Vurderingen følger Medicinrådets metodevejledning og procesvejledning for vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser. OBS: Lægemidlet er først anbefalet af Medicinrådet, når lægemiddelrekommandationen er offentliggjort.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/risankizumab-skyrizi-inflammatoriske-tarmsygdomme>

Skottland (SMC): Pågående vurdering.



England (NICE/NHS): Innført med begrensning i mai 2023.

«Risankizumab is recommended as an option for treating moderately to severely active Crohn's disease in people 16 years and over, only if:

- the disease has not responded well enough or lost response to a previous biological treatment, or
- a previous biological treatment was not tolerated, or
- tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are not suitable.

Risankizumab is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta888/resources/risankizumab-for-previously-treated-moderately-to-severely-active-crohns-disease-pdf-82613740336837>

Oppsummering

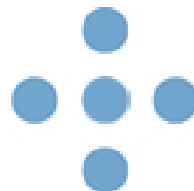
Spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet mener at effekt og sikkerhet ved behandling med Skyrizi er tilstrekkelig sammelignbart med de andre legemidlene som inngår i TNFBIO anbudet på Crohns sykdom.

Med tilbudt pris vil Skyrizi plassere seg i anbudets rangering som vist i tabellene over.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	10.03.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	14.03.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	30.08.2023	Pakningen med varenummer 372927 krevde godkjent CE-merking. Fikk CE-merking 22.08.2023.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	31.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	175 dager hvorav 170 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 113 – 2023 ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av:

- **voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)**
- **voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell 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 ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av:

- *voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)*
- *voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling.*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Bimekizumab (Bimzelx) innføres til behandling av:
 - voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)
 - voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling.
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, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av:

- voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)
- voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling.

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av:

- **voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)**
- **voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling**

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at bimekizumab (Bimzelx) innføres til behandling av:

- voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)
- voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde til et legemiddel som er innført i Nye metoder. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126- 22, har Legemiddelverket vurdert at det er

hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_145 forenkles, og har derfor ikke etterspurt dokumentasjon fra UCB.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført en metodevurdering for det aktuelle legemiddelet til en annen indikasjon, og denne er innført av Beslutningsforum. Det er også innført andre legemidler for tilsvarende indikasjon og disse er inkludert i TNFBIO-anbudet.

En eventuell innføring av bimekizumab (Bimzelx) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt og aktiv ankyloserende spondylitt

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Bimekizumab (Bimzelx) er tidligere innført i Nye metoder på følgende indikasjon:

Plakkpsoriasis

Bimekizumab (Bimzelx) er innført til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling ID2021_013 (Besluttet innført 21-11-2022, sak 156-2022).

Fra [Legemiddelverkets notat](#)

Alvorlighet og prognosetap

Ikke beregnet.

Pasientgrunnlag i Norge

Ikke beregnet.

Behandling i norsk klinisk praksis

Følgende biologiske legemidler er tilgjengelig for behandling av ankyloserende spondylitt:

- TNF- α hemmere: etanercept, adalimumab, infliksimab, certolizumab og golimumab.
- IL-17-hemmere: sekukinumab, anti-IL17A (ID2019_120)
- JAK-hemmer: tofacitinib (ID2021_093)

RHFene/Sykehusene har avtaler på biologiske legemidler til behandling av ankyloserende spondylitt (aksial spondyloartritt) i legemiddelanbudene 2306a og 2306b TNF BIO.

Basert på informasjonen som fremkommer i notatet fra Legemiddelverket, mener Spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet at bimekizumab (Bimzelx) er tilstrekkelig sammenlignbart med hensyn på effekt og sikkerhet, med de andre legemidlene som inngår i anbudet til at det kan settes i sammenligningsgruppe med dem.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA)

Bimekizumab (Bimzelx) er indisert til behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Ankyloserende spondylitt (AS, radiografisk aksial spondyloartritt):

Bimekizumab (Bimzelx) er indisert til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling.

Virkningsmekanisme

Hemmer interleukinene IL-17A, IL-17F og IL-17AF.

Dosering

Den anbefalte dosen for voksne pasienter med aksial spondyloartritt er 160 mg (gitt som 1 subkutan injeksjon) hver 4. uke.

Bivirkninger

EMA skriver i EPAR at bivirkningsprofilen er lignende det som er observert i tidligere studier for bimekizumab.

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for Bimekizumab (Bimzelx).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat

Effekt og sikkerhet av bimekizumab (Bimzelx) er evaluert hos 586 voksne pasienter med aktiv aksial spondyloartritt (axSpA) i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier, en med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og en med ankyloserende spondylitt (AS), også kjent som radiografisk axSpA. Bimekizumab (Bimzelx) er sammenlignet med placebo i studien BE MOBILE 1 (nraxSpA) og BE MOBILE 2 (AS). Resultatene for de primære endepunktene i disse studiene er vist i tabellene under, samt resultatene for primærendepunktene ved 52 uker.

BE MOBILE-1 (nr-axSpA)	Placebo (n=126)	Bimekizumab (n=128)
ASAS 40*, uke 16	21,4 %	47,7 %
ASAS 40*, uke 52	NA	60,9 %

BE MOBILE 2 (AS)	Placebo (n=111)	Bimekizumab (n=221)
ASAS 40*, uke 16	22,5 %	44,8 %
ASAS 40*, uke 52	NA	58,4 %

*Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 40-respons.

EMA oppsummerer i EPAR at for de undersøkte utfallsmålene viser studiene at bimekizumab (Bimzelx) har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante, og ble observert hos pasienter uavhengig av tidligere behandling med TNF α -hemmere. Vedvarende effekt av bimekizumab (Bimzelx) er vist ved behandling i opptil et år.

Helseøkonomi

Pristilbud

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at en eventuell innføring av bimekizumab (Bimzelx) ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Det antas derfor at en eventuell

innføring av bimekizumab (Bimzelx) trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom bimekizumab (Bimzelx) blir besluttet innført av Beslutningsforum, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen tilgjengelig informasjon
- Danmark: Pågående vurdering. Lenke: [Bimekizumab \(Bimzelx\) \(medicinraadet.dk\)](https://medicinraadet.dk)
- Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon
- England (NICE/NHS): Pågående vurdering. Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11347>

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [Legemiddelverkets notat](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 11.08.2023

Sak til beslutning: ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på MR, som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, NSAIDs, og til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på MR, som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, NSAIDs, og til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat/(metodevurdering) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.08.2023 klarert at notatet og prisnotatet 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

ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av:

- **voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)**
- **voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling**

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	03.11.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	12.12.2022 oppdatert 02.08.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	20.08.2021/05.06.2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	09.08.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	02.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	02.08.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	08.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	7 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.08.2023
Beslutning i Beslutningsforum	25.09.2023

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 08.08.2023

ID2022_145: Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), og til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 02.08.2023 samt godkjent preparatomtale. I notatet har Legemiddelverket oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om bimekizumab til behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt og aktiv ankyloserende spondylitt.

Bimzelx er en interleukin-17-hemmer (IL-17) til subkutan injeksjon. Bimzelx er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, og er omfattet av TNFBIO-anbudet. I TNFBIO-anbudet på aksial spondyloartritt er én annen IL-17-hemmer, sekukinumab (Cosentyx), inkludert.

Basert på informasjonen som fremkommer i notatet fra Legemiddelverket, mener Spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet at Bimzelx er tilstrekkelig sammenlignbart, med hensyn på effekt og sikkerhet som de andre legemidlene som inngår i anbudet, til at det kan settes i sammenligningsgruppe med dem.



Pristilbud

UCB har 02.08.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
142295	Bimzelx 160 mg, ferdigfylt penn (2 stk)	24 360,00 NOK	
390221	Bimzelx 160 mg, ferdigfylt sprøyte (2 stk)	24 360,00 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 158 775 NOK med maks AUP.

Årskostnaden er beregnet med dosering 160 mg bimekizumab hver 4. uke i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Bimzelx er om lag [redacted] RHF-AUP.

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidlene etter LIS 2206a 2306b er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingsår. Rangeringen i TNFBIO anbudet baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP.

Legemiddelkostnad for Bimzelx (bimekizumab) basert på tilbudspris datert 02.08.2023

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Bimekizumab			
Bimzelx			

Behandlingskostnader ved aksial spondyloartritt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a/2306b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab			
Hyrmoz			
Etanercept			
Erelzi 50 mg			
Infliksimab			
Zessly			
Tofacitinib			
Xeljanz 5 mg			
Sekukinumab			
Cosentyx 150 mg			
Certolizumab			
Cimzia			
Sekukinumab			
Cosentyx 300 mg*			
Golimumab			
Simponi 50mg			

*ved manglende respons



Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at en eventuell innføring av Bimzelx ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Det antas derfor at en eventuell innføring av Bimzelx trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Bimzelx blir besluttet innført av Beslutningsforum, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av bimekizumab (Bimzelx) i andre land

Sverige: ingen tilgjengelig informasjon

Danmark: Pågående vurdering.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/bimekizumab-bimzelx-aksial-spondylartrit-axspa>

Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon

England (NICE/NHS): Pågående vurdering.

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11347>

Oppsummering

Spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet mener at effekt og sikkerhet ved behandling med Bimzelx er tilstrekkelig sammelignbart med de andre legemidlene som inngår i TNFBIO anbudet på aksial spondyloartritt.

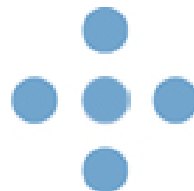
Med tilbudt pris vil Bimzelx plassere seg i anbudets rangering som vist i tabellene over.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	02.08.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.08.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.08.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	7 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 114 – 2023 ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere 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 ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat innføres til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).
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, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Notat

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

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

Dato: 15.09.2023

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat innføres til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde til et legemiddel som er innført i Nye metoder. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126- 22, har Legemiddelverket vurdert at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_146 forenkles, og har derfor ikke etterspurt dokumentasjon fra UCB.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført en metodevurdering for det aktuelle legemiddelet til en annen indikasjon, og denne er innført av Beslutningsforum. Det er også innført andre legemidler for tilsvarende indikasjon og disse er inkludert i TNFBIO-anbudet.

En eventuell innføring av bimekizumab (Bimzelx) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Bimekizumab (Bimzelx) er tidligere innført i Nye metoder på følgende indikasjon:

Plakkpsoriasis

Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling ID2021_013 (Besluttet innført 21-11-2022, sak 156-2022).

Fra [Legemiddelverkets notat](#)

Alvorlighet og prognosetap

Ikke beregnet.

Pasientgrunnlag i Norge

Ikke beregnet.

Behandling i norsk klinisk praksis

Følgende biologiske legemidler og JAK-hemmere er tilgjengelig for behandling av psoriasisartritt (PsA):

- TNF- α hemmere: adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab, golimumab
- IL-12- og IL-23-hemmer: ustekinumab
- IL-23-hemmer: guselkumab (ID2019_140)
- IL-17-hemmere: sekukinumab (ID2015_024), iksekizumab (ID2017_084)
- JAK-hemmere: tofacitinib (ID2017_108) og upadacitinib (ID2020_080)

PDE4-hemmeren apremilast (ID2015_002) er metodevurdert og besluttet ikke innført. Det er bestilt metodevurdering av abatacept (ID2017_017), men firma har ikke sendt inn dokumentasjon til Legemiddelverket. RHFene/Sykehusene har avtaler på biologiske legemidler og JAK-hemmere til behandling av PsA i legemiddelanbudene 2306a og 2306b TNF BIO.

Basert på informasjonen som fremkommer i notatet fra Legemiddelverket, mener Spesialistgruppen for TNFBIO anbudet at bimekizumab (Bimzelx) er tilstrekkelig sammenlignbart, med hensyn på effekt og sikkerhet, med de andre legemidlene som inngår i anbudet til at det kan settes i sammenligningsgruppe med dem.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Bimekizumab (Bimzelx) er, alene eller i kombinasjon med metotreksat, indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Virkningsmekanisme

Hemmer interleukinene IL-17A, IL-17F og IL-17AF.

Dosering

Den anbefalte dosen for voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt er 160 mg (gitt som én subkutan injeksjon på 160 mg) hver 4. uke. For pasienter med psoriasisartritt med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis, er den anbefalte dosen den samme som for plakkpsoriasis.

Bivirkninger

EMA skriver i EPAR at bivirkningsprofilen er lignende den som er observert i tidligere studier for bimekizumab (Bimzelx).

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for bimekizumab (Bimzelx).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat

Sikkerhet og effekt av bimekizumab (Bimzelx) ble evaluert hos 1112 voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt (PsA) i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (BE OPTIMAL og BE COMPLETE). BE OPTIMAL-studien evaluerte 852 pasienter med PsA som ikke tidligere var eksponert for noen biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (bDMARDs) for behandling av psoriasisartritt eller psoriasis. Pasientene ble randomisert (3:2:1) til å få bimekizumab (Bimzelx) 160 mg, eller placebo opptil uke 16 etterfulgt av bimekizumab (Bimzelx) 160 mg, eller en aktiv referansebehandlingsarm (adalimumab 40 mg hver 2. uke) opptil uke 52.

BE COMPLETE-studien evaluerte 400 pasienter med PsA med utilstrekkelig respons (mangel på effekt) eller intoleranse overfor behandling med 1 eller 2 TNF α -hemmere for enten psoriasisartritt eller psoriasis. Pasientene ble randomisert (2:1) til å få bimekizumab (Bimzelx) 160 mg hver 4. uke eller placebo opptil uke 16. Resultatene for det primære endepunktet (ved uke 16) i disse studiene er vist i tabellene under, samt resultatene for primærendepunktet ved 24 og 52 uker for BE OPTIMAL-studien.

BE OPTIMAL (dDMARD-naive)	Placebo (n=281)	Bimekizumab (n=431)	Adalimumab (n=140)
ACR50, uke 16	10,0 %	43,9 %	45,7 %
ACR50, uke 24	NA	45,5 %	47,1 %
ACR50, uke 52	NA	54,5 %	50,0 %

BE COMPLETE (intolerante overfor TNF α -hemmere)	Placebo (n=133)	Bimekizumab (n=267)
ACR50, uke 16	6,8 %	43,4 %

* American College of Rheumatology (ACR) 50-respons.

EMA oppsummerer i EPAR at for de undersøkte utfallsmålene viser studiene at bimekizumab (Bimzelx) har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante. BE OPTIMAL-studien var ikke designet med nok styrke til å kunne vurdere forskjeller i effekt mellom bimekizumab (Bimzelx) og adalimumab, og en sammenligning av resultatene mellom disse må gjøres med varsomhet. I begge studiene var resultatene konsistente på tvers av subgrupper, altså hos dDMARD-naive pasienter og pasienter som hadde utilstrekkelig respons eller var intolerante overfor TNF α -hemmere. Vedvarende effekt av bimekizumab (Bimzelx) er vist ved behandling i opptil et år.

Helseøkonomi

Pristilbud

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at en eventuell innføring av bimekizumab (Bimzelx) ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Det antas derfor at en eventuell innføring av bimekizumab (Bimzelx) trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom bimekizumab (Bimzelx) blir besluttet innført av Beslutningsforum, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen tilgjengelig informasjon
- Danmark: pågående vurdering. «Medicinrådet Medicinrådet vurderer, om lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning. Lægemidlet er først anbefalet af Medicinrådet, når lægemiddelrekommandationen er offentliggjort.» Lenke: [Bimekizumab - \(Bimzelx\) \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk/bimzelx)
- Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon
- England (NICE/NHS): pågående vurdering. Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11152>

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [Legemiddelverkets notat](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 11.08.2023

Sak til beslutning: ID2022_146: Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_146: Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat/(metodevurdering) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.08.2023 klarert at notatet og prisnotatet 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

ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	03.11.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	12.12.2022 oppdatert 02.08.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	20.08.2021/05.06.2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	09.08.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	02.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	02.08.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	08.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	7 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.08.2023
Beslutning i Beslutningsforum	25.09.2023

Notat

Til:

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

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 08.08.2023

ID2022_146: Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 02.08.2023 samt godkjent preparatomtale. I notatet har Legemiddelverket oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om bimekizumab til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Bimzelx er en interleukin-17-hemmer (IL-17) til subkutan injeksjon. Bimzelx er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, og er omfattet av TNFBIO-anbudet. I TNFBIO-anbudet på legemidler til behandling av psoriasisartritt er det inkludert to andre IL-17-hemmere, sekukinumab (Cosentyx) og iksekizumab (Taltz). I tillegg er IL-23-hemmerne guselkumab (Tremfya) og risankizumab (Skyrizi) samt IL-12/23-hemmeren ustekinumab (Stelara) også inkludert i anbudet.

Basert på informasjonen som fremkommer i notatet fra Legemiddelverket, mener Spesialistgruppen for TNFBIO anbudet at Bimzelx er tilstrekkelig sammenlignbart, med hensyn på effekt og sikkerhet som de andre legemidlene som inngår i anbudet, til at det kan settes i sammenligningsgruppe med dem.

Pristilbud

UCB har 02.08.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
142295	Bimzelx 160 mg, ferdigfylt penn (2 stk)	24 360,00 NOK	
390221	Bimzelx 160 mg, ferdigfylt sprøyte (2 stk)	24 360,00 NOK	



Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 158 775 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 160 mg bimekizumab hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Bimzelx er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

For pasienter som har psoriasisartritt med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis er anbefalt dosering tilsvarende som behandling med Bimzelx for plakkpsoriasis, noe som medfører noe høyere kostnader i oppstartsfasen.

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidlene etter LIS 2206a 2306b er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingsår. Rangeringen i TNFBIO anbudet baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP.

Legemiddelkostnad for Bimzelx (bimekizumab) basert på tilbudspris datert 02.08.2023

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Bimekizumab Bimzelx	[REDACTED]		
Bimekizumab Bimzelx*			

*Pasienter med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Behandlingskostnader ved psoriasisartritt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2306b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab Hyrimoz	[REDACTED]		
Etanercept Erelzi 50 mg			
Infliksimab Zessly			
Tofacitinib Xeljanz 5 mg			
Sekukinumab Cosentyx 150 mg			
Upadacitinib Rinvoq			
Iksekizumab Taltz			
Iksekizumab Taltz*			
Guselkumab Tremfya			



Certolizumab Cimzia	
Risankizumab Skyrizi	
Sekukinumab Cosentyx 300 mg*	
Ustekinumab Stelara 45mg	
Golimumab Simponi 50 mg	

*Pasienter med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at en eventuell innføring av Bimzelx ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Det antas derfor at en eventuell innføring av Bimzelx trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Bimzelx blir besluttet innført av Beslutningsforum, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av bimekizumab (Bimzelx) i andre land

Sverige: ingen tilgjengelig informasjon

Danmark: pågående vurdering.

«Medisinrådet Medicinrådet vurderer, om lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning. Lægemidlet er først anbefalet af Medicinrådet, når lægemiddelrekommandationen er offentliggjort.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/bimekizumab-bimzelx-psoriasis-artrit>

Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon

England (NICE/NHS): pågående vurdering.

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11152>

Oppsummering

Spesialistgruppen for TNFBIO anbudet mener at effekt og sikkerhet ved behandling med Bimzelx er tilstrekkelig sammelignbart med de andre legemidlene som inngår i TNFBIO-anbudet på psoriasisartritt.

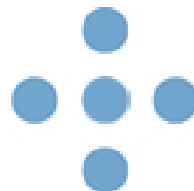
Med tilbudt pris vil Bimzelx plassere seg i anbudets rangering som vist i tabellene over.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	02.08.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.08.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.08.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	7 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 115- 2023

Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte 28. august 2023

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

Formålet med saken er å orientere Beslutningsforum for nye metoder om følgende saker fra interregionalt fagdirektørmøte:

A. Oppdrag som gjelder metodene ID2021_117, ID2017_068, ID2028_080, ID2021_097, ID2021_106, ID2021_065, ID2019_131, ID2021_055, ID2017_080 og ID2021_027 hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon (Sak 156-2023 i Interregionalt fagdirektørmøte).

- Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:
 - a) ID2021_117 Somatrogon til behandling av veksthormonmangel hos barn
 - b) ID2017_068 Rucaparib til behandling av eggstokkreft
 - c) ID2018_080 Rucaparib (Rubraca) til vedlikeholdsbehandling av platinum-sensitiv eggstokkreft
 - d) ID2021_097 Inebilizumab til behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser
 - e) ID2021_106: Vokselotor til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter 12 år og eldre med sigdcellesykdom
 - f) ID2021_065 Lonapegsomatropin til behandling av veksthormonmangel hos barn
 - g) ID2019_131: Glasdegib til førstelinjebehandling av pasienter med tidligere ubehandlet AML (de novo eller sekundær), som tillegg til mindre intensiv behandling når intensiv kjemoterapi er uegnet
 - h) ID2021_055 Ripretinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor
 - i) ID2017_080 Padeliporfin i fotodynamisk terapi som førstelinjebehandling av lokalisert prostatakreft
 - j) ID2021_027 Lisocabtagene maraleucel til behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) etter to eller flere linjer med systemisk behandling
- Legemidlene skal ikke benyttes til de aktuelle indikasjonene

- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder
- I alle slike saker bør det følges opp med Sykehusinnkjøp om bruken virkelig opphører

B. Oppdatert vurdering av ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år (Sak 157-2023 i Interregionalt fagdirektørmøte).

- Fagdirektørene stadfester beslutningen/bruken som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder i møte 26.08.2019.
- Fagdirektørene ber om en ny vurdering når det foreligger valide data for overlevelse.
- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørene ber om at beslutningen oversendes Nye metoder.

C. Oppdatert vurdering av ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III, inkludert aldersutvidelse (ungdom 12 år og eldre) (Sak 158-2023 i Interregionalt fagdirektørmøte).

- Fagdirektørene stadfester beslutningen/bruken som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder i møte 26.08.2019.
- Fagdirektørene ber om en ny vurdering når det foreligger valide data for overlevelse.
- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørene ber om at beslutningen oversendes Nye metoder.

Oslo, 15.09. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 25.09 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 116 – 2023 Eventuelt