



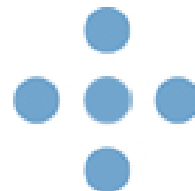
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 23.10.2023

Kl.: 08.00 – 09:00

Sted: Grev Wedels plass 5, 7. etg. HSØ sine lokaler / 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, 13. oktober 2023

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. oktober 2023 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 23. oktober 2023 klokka 08:00 – 09:00
Møtested: Grev Wedels plass 5, 7. etg. HSØ sine lokaler / 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.

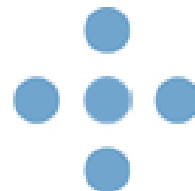
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller mail ellen.nilsen@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 23.10.2023

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

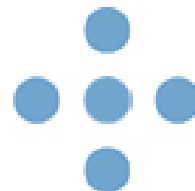
Sak 117–2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 23. oktober 2023.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 117-2023	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 118-2023	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 25. september 2023
Sak 119-2023	ID2021_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde – en fullstendig metodevurdering
Sak 120-2023	ID2020_044 Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre
Sak 121-2023	ID2021_129 Krizotinib (Xalkori) som monoterapi til barn og ungdom (≥ 6 til < 18 år) med: <ul style="list-style-type: none">• tilbakevendende eller refraktært systemisk ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, eller• tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor
Sak 122-2023	ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) - ny pris
Sak 123-2023	ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase) - ny pris
Sak 124-2023	ID2019_050 Buprenorfin (Subutex, depotinjeksjonsvæske) til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år – ny pris.
Sak 125-2023	Eventuelt

Oslo, 13. oktober 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 23.10.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 118- 2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 25. september 2023

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. september 2023 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. september godkjennes.

Oslo, 13. oktober 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 25. september 2023

Protokoll - (godkjent)

Vår ref.:
23/00030

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

Sted/Dato:
Oslo, 23.10.2023

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	25. september 2023 klokka 08:00 – 09:30
Møtested:	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
Arne Vassbotn	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 103-2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

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

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 28. august 2023 godkjennes.

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-ekspressjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC

Beslutning:

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

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

1. Atezolizumab (Tecentriq) innføres 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-ekspressjon 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.

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

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. 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.

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 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.
-
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 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

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. 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.

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

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. 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.

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

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. 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 leverandørene.

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

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. 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.

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)

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. 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.

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

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. 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.

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**

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. 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-steroide 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.

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)

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. 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.

Sak 115-2023 Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte 28. august 2023

Beslutning:

Beslutninger fra interregionalt fagdirektørmøte 28. august 2023 tas til orientering og nettsidene til nye metoder oppdateres i henhold til fagdirektørens beslutning/konklusjon.

Sak 116-2023 Eventuelt

Ingen saker under eventuelt.

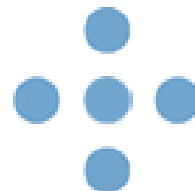
Oslo 23. oktober 2023

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: 23.10 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 119 – 2023 ID2021_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde – en fullstendig metodevurdering

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_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde – en fullstendig metodevurdering.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde innføres ikke for rutinemessig bruk ved operasjoner. Triklosanbelagte suturer kan brukes i tilfeller med høy risiko for postoperativ infeksjon.

- Resultatene fra metodevurderingen viser ingen forskjell, eller muligens en liten reduksjon, i risiko for infeksjoner i operasjonsområdet etter gastrointestinale / abdominale og etter rene operasjoner ved bruk av triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard suturer. Det er usikkert om den eventuelle reduksjonen er av klinisk betydning, særlig når infeksjonsforekomsten er lav i land som Norge.
- For de øvrige operasjonstypene viser metodevurderingen liten eller ingen forskjell i risiko for infeksjoner mellom suturtypene.
- Merknadene ved å bruke triklosanbelagte suturer er svært lav, mens behandling av infeksjon i operasjonsområde er ressurskrevende. Det ser ut til å være en tendens til at triklosanbelagte suturer potensielt vil gi mindre kostnadsbesparelser desto lavere infeksjonsinsidensen er.

- Triklosan i suturer vil ha liten miljøpåvirkning, men er koblet til resistens mot antibiotika hos flere viktige sykdomsfremkallende bakterier samt i miljøbakterier, og kan potensielt føre til økt overføring av antibiotikaresistensgener mellom bakterier.

Oslo, 13.10. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde – en fullstendig metodevurdering.

Notat

Til: Administrerende direktør Terje Rootwelt

Fra: Fagdirektør Ulrich Johannes Spreng

Dato: 13.10.2023

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_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde - en fullstendig metodevurdering

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde ikke innføres for rutinemessig bruk ved operasjoner. Triklosanbelagte suturer kan brukes i tilfeller med høy risiko for postoperativ infeksjon.

- Resultatene fra metodevurderingen viser ingen forskjell, eller muligens en liten reduksjon, i risiko for infeksjoner i operasjonsområdet etter gastrointestinale / abdominale og etter rene operasjoner ved bruk av triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard suturer. Det er usikkert om den eventuelle reduksjonen er av klinisk betydning, særlig når infeksjonsforekomsten er lav i land som Norge.
- For de øvrige operasjonstypene viser metodevurderingen liten eller ingen forskjell i risiko for infeksjoner mellom suturtypene.
- Merkostnaden ved å bruke triklosanbelagte suturer er svært lav, mens behandling av infeksjon i operasjonsområde er ressurskrevende. Det ser ut til å være en tendens til at triklosanbelagte suturer potensielt vil gi mindre kostnadsbesparelser desto lavere infeksjonsinsidensen er.
- Triklosan i suturer vil ha liten miljøpåvirkning, men er koblet til resistens mot antibiotika hos flere viktige sykdomsfremkallende bakterier samt i miljøbakterier, og kan potensielt føre til økt overføring av antibiotikaresistensgener mellom bakterier.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har gjennomført en fullstendig metodevurdering for ID2021_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde. FHI har oppsummert

effekt og sikkerhet og vurdert helseøkonomiske konsekvenser ved bruk av triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard suturer for forebygging av infeksjoner i operasjonsområdet.

Triklosan er et antimikrobielt middel som er knyttet til antibiotikaresistens og miljøforurensning. FHI har derfor også gjort vurderinger av triklosanbelagte suturers mulige påvirkning på antibiotikaresistens og miljøforurensning.

Bestillerforum la innspill fra Sykehusinnkjøp og de nye regionale rammeavtalene for suturer til Helse Sør-Øst til grunn for sitt innspill om å inkludere suturer belagt med andre antibakterielle midler i metodevurderingen.

I de nye rammeavtalene med oppstart 19. mars 2022, er suturer delt inn i tre delkontrakter:

- 1) standard suturer*
- 2) antibakterielle suturer*
- 3) knytefrie suturer.*

Sykehusinnkjøp tildelte Ethicon, som produserer triklosanbelagte suturer, som hovedleverandør for gruppen antibakterielle suturer. B Braun, som produserer klorheksidinbelagte suturer, er tildelt som andreprioritetsleverandør.

Fagekspertene innen kirurgi, infeksjonsmedisin, antibiotikaresistens, transplantasjonsmedisin, smittevern og miljøforurensning har deltatt i arbeidet med rapporten.

Forslaget om metodevurderingen er en revurdering av ID2018_070. Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon.

Tidligere beslutning i Beslutningsforum 30.03.2020 (ID 2018_070)

1. Bruken av triklosanbelagte suturer bør begrenses til et minimum ved at det kun vurderes brukt ved kirurgi av barn.
2. Evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å benytte triklosanbelagte suturer til andre pasientgrupper enn barn

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

Fra [metodevurderingen](#)

En av de vanligste komplikasjonene etter kirurgi er infeksjon i operasjonsområdet. For å forebygge infeksjoner har det blitt benyttet nedbrytbare suturer belagt med det antimikrobielle middelet triklosan. Et antimikrobielt middel vil hemme veksten eller drepe mikroorganismer som bakterier, sopp og virus. Begrepet brukes også ofte om antibiotika. Triklosan kan imidlertid medføre miljøforurensninger, og er knyttet til antibiotikaresistens. På grunn av disse uønskede egenskapene har det blitt innført forbud innen mange områder.

Klorheksidin er et annet antimikrobielt middel som også brukes for å forebygge infeksjoner, men er ikke i bruk på suturer i samme grad som triklosan. Stoffet er heller ikke satt på miljødirektoratets liste over miljøskadelige stoffer som oppfyller PBT-kriteriene (stoffer som er persistente [*vedvarende*], bioakkumulerende og toksiske).

Problemstillingene FHI ønsket å besvare var:

- Hva er effekt og sikkerhet av triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard (uten triklosan) suturer ved forebygging av infeksjon i operasjonsområdet?
- Hvilke studier finnes om effekt og sikkerhet av klorheksidinbelagte suturer sammenliknet med standard suturer ved forebygging av infeksjon i operasjonsområdet?
- Hva er de økonomiske konsekvensene ved bruk av triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard suturer ved forebygging av infeksjoner i operasjonsområdet?

- Vurdere om bruk av triklosanbelagte suturer kan føre til resistensutvikling slik at effekten av klinisk viktige antimikrobielle midler reduseres.
- Vurdere om bruk av triklosanbelagte suturer kan påvirke miljøet.

Effektdokumentasjon

FHI inkluderte 31 studier som sammenliknet triklosanbelagte suturer med standard suturer for forebygging av infeksjoner i operasjonsområdet. Flere av studiene hadde deltakerantall over 1000, og én studie hadde over 5000 deltakere. Rundt halvparten av studiene hadde høy risiko for systematiske skjevheter, og få deltakere. FHI har i metaanalysene kun inkludert studiene med lav og middels risiko for systematiske skjevheter når presisjonen (antall uønskede hendelser) ikke reduseres vesentlig.

Resultater:

- I metaanalysene av studiene der alle de ulike operasjonstypene inngikk (n = 17 studier), fant FHI at relativ risiko (RR) = 0,87 (95 % KI: 0,76 til 0,99) til fordel for triklosanbelagte suturer.
- Når kun studier med lav risiko for systematiske skjevheter (n = 11) ble inkludert i analysen krysset imidlertid konfidensintervallet linjen for ingen effektforskjell (RR = 0,92 (95 % KI: 0,80 til 1,06, GRADE: middels).
- Ved analyse av studiene med henholdsvis middels (n = 6) og høy (n = 13) risiko for systematiske skjevheter var effekttestimatene til fordel for triklosanbelagte suturer.
- Disse resultatene var usikre, og FHI har svært lav tillit til effekttestimatene (GRADE).
- For overflatiske infeksjoner fant FHI at RR = 0,95 (95 % KI: 0,75 til 1,19), GRADE: lav, mens for dype infeksjoner fant vi RR = 0,86 (95 % KI: 0,56 til 1,32) GRADE: svært lav.
- Kun fire studier inngikk i analysen av sårruptur. Resultatene var til fordel for triklosanbelagte suturer (RR = 0,79 [95 % KI 0,64 til 0,97], GRADE: middels).

Ulike operasjonstyper:

- For **gastrointestinale / abdominale operasjoner** fant FHI at konfidensintervallet for effekttestimatet inneholdt både en liten effekt til fordel for triklosan og ingen effektforskjell (RR = 0,90 [95 % KI: 0,77 til 1,06], GRADE: lav).
- Resultatet for **ortopediske operasjoner** var usikkert og både flere og færre infeksjoner kunne forekomme (RR = 0,72 [95 % KI: 0,40 til 1,28], GRADE: svært lav).
- Etter **kardiovaskulære operasjoner** fant FHI liten eller ingen forskjell i risiko for infeksjoner (RR 0,96 [95 % KI: 0,74 til 1,25], GRADE: lav).
- For analysen av rene operasjoner uavhengig av operasjonstype fant FHI at konfidensintervallet for effekttestimatet inneholdt både en liten effekt til fordel for triklosan og ingen effektforskjell (RR = 0,91 [95 % KI: 0,71 til 1,19], GRADE: lav).

Andre resultater fra analysene:

- Analyser av operasjoner med andre renhetsgrader var ikke mulig å utføre siden det ofte forekom operasjoner med ulik renhetsgrad innen samme studie.
- I subgruppeanalysene av studier der deltakerantallet var over 1000 krysset konfidensintervallet linjen for ingen effektforskjell (RR = 0,87 [95 % KI: 0,71 til 1,06], GRADE: lav).
- Analysen av studier fra land med lavt og middels-lavt nivå av antibiotikaresistens viste ingen effektforskjell (RR = 0,82 [0,95 % KI: 0,66 til 1,02], GRADE: lav).
- Dette resultatet var ikke vesentlig forskjellig fra studiene fra land med middels og middels-høyt pluss høyt resistensnivå.
- De få studiene som kun omhandlet barn, viste ingen fordel for hverken triklosanbelagte eller standard suturer. Konfidensintervallet var svært bredt og effekttestimatet usikkert (RR = 0,74 [95 % KI: 0,15 til 3,71], GRADE: svært lav).

- FHI fant at resultatet var til fordel for triklosanbelagte suturer for studiene finansiert av firmaet Ethicon (RR = 0,81 [95 % KI: 0,67 til 0,98]), mens konfidensintervallet krysset linjen for ingen forskjell i effektforskjell for studiene som ikke var finansiert av firma (RR = 0,89 [0,75 til 1,07]).

FHI identifiserte fire studier som sammenliknet klorheksidinbelagte med standard suturer for forebygging av infeksjoner i operasjonsområdet. Tre studier var randomiserte og kontrollerte, og én var en ikke-randomisert prospektiv studie. Deltakerantall i hver studie varierte fra 30 til 150. Operasjonstypene var bløtvevskirurgi i én studie, urologisk operasjon i én og tann- og tannkjøttskirurgi i to studier. Det forekom kun noen få infeksjoner, og FHI har dermed ingen relevante resultater.

FHI sin vurdering av resultatene

I metaanalyser av studier med lav og middels risiko for systematiske skjevheter fant FHI at bruk av triklosanbelagte sammenliknet med standard suturer viste:

- Ingen forskjell eller muligens en liten reduksjon i risiko for infeksjoner etter gastrointestinale / abdominale operasjoner (GRADE: lav).
- Liten eller ingen forskjell etter kardiovaskulære operasjoner. (GRADE: lav)
- Usikre resultater for ortopediske operasjoner – og både færre og flere infeksjoner kan forekomme. Konfidensintervallet var bredt. (GRADE: svært lav).
- Ingen forskjell eller muligens en liten reduksjon i risiko for infeksjoner etter rene (ikke-infiserte) operasjoner. Kardiovaskulære og ortopediske operasjoner klassifiseres som rene. (GRADE: lav).
- For subgruppearalyser av overflatiske infeksjoner, studier med lav risiko for systematiske skjevheter og studier med deltakerantall over 1000, krysset konfidensintervallene linjen for ingen effektforskjell.

FHI har middels tillit til effekttestimatet for studiene med lav risiko for systematiske skjevheter og lav tillit til de øvrige. I disse analysene har FHI ikke skilt mellom ulike operasjonstyper.

Sykehusinnkjøp av suturer

Triklosanbelagte suturer er i bruk i Norge og inngår i helseforetakenes regionale avtaler. Det finnes ingen nasjonal avtale, men det er gjennomført regionale anbudskonkurranser på suturer. Dette innebærer at det sannsynligvis vil være variasjon i priser mellom de regionale helseforetakene. Det er trolig også forskjeller i praksis og bruk av triklosanbelagte suturer versus standard suturer mellom de ulike sykehusene.

Det benyttes suturer fra flere tilbydere på det norske markedet. De ulike leverandørene har i sitt sortiment enkelte suturer med egenskaper som gjør dem spesielt egnet til spesifikke bruksområder. Samtidig tilbyr de fleste leverandørene standard suturer i sitt sortiment som er mer eller mindre sammenliknbar

I Helse Sør-Øst har bruken av triklosanbelagte suturer økt i perioden 2019–2021. Denne økningen er målt som andel triklosanbelagte suturer som er brukt av total bruk av alle absorberbare suturer. I Helse Sør-Øst i perioden juli 2021 til juni 2022 var forbruket av triklosanbelagte suturer cirka en fjerdedel av alle absorberbare suturer.

Klorheksidin er et annet antimikrobielt middel som har blitt benyttet som belegg på suturer for å forhindre postoperative sårinfeksjoner. I den regionale avtalen for Helse Sør-Øst om suturer inngår også klorheksidinbelagte suturer, tildelt som 2. prioritert leverandør for antimikrobielle suturer. Ifølge Sykehusinnkjøp har disse suturene imidlertid ikke blitt solgt på det norske markedet.

Helseøkonomi

FHI har utført kostnadskonsekvensanalyser av triklosanbelagte suturer sammenlignet med standard suturer for forebygging av infeksjoner i operasjonsområdet. FHI laget en modell i form av et beslutningstre som inkluderer sannsynligheten for å utvikle en dyp eller overflatisk infeksjon, kostnadene forbundet med å behandle infeksjon, og den relative risikoen ved bruk av triklosanbelagte suturer versus standard suturer.

FHI utførte en analyse av alle operasjoner i Norge (omtrent 413 000 kirurgiske inngrep i 2021, basert på tall fra Helsedirektoratet) hvor de brukte effektestimater fra metaanalysen over alle studiene med ulike operasjonstyper (N = 17). FHI utførte også tre subgruppeanalyser på henholdsvis laparoskopisk kolonoperasjon, åpen kolonoperasjon og laparoskopisk fjerning av galleblære. Til disse analysene ble effektestimater fra metaanalysen på operasjonstypen gastrointestinale / abdominale operasjoner benyttet (N = 8).

FHI sin vurdering av de helseøkonomiske analysene

Analysen av alle operasjoner i Norge antydte at triklosanbelagte suturer muligens kan gi kostnadsbesparelser og færre infeksjoner. Det er knyttet stor usikkerhet til dette resultatet fordi det samlede effektestimater fra de ulike operasjonstypene (N=17) ikke uten videre kan overføres til en analyse av alle operasjoner i Norge. Det kan koste omtrent 2300 kroner å behandle en overflatisk infeksjon og omtrent 65 000 kroner å behandle en dyp infeksjon.

Subgruppeanalysene av de tre gastrointestinale og abdominale operasjonene antydte at triklosanbelagte suturer både kan gi kostnadsbesparelser og merkostnader, fordi både flere og færre infeksjoner kan forekomme. Imidlertid er den potensielle besparelsen større enn merkostnaden i alle de tre analysene. Resultatene er forbundet med stor usikkerhet. Resultatene for alle fire analysene viste en tendens til at bruk av triklosanbelagte suturer potensielt vil gi mindre kostnadsbesparelse desto lavere infeksjonsinsidensen er. Merkostnaden ved å bruke triklosanbelagte suturer er omtrent 10 kroner per sutur. Vanligvis brukes 1 til 3 suturer per operasjon.

Antibiotikaresistens

Hovedspørsmålet i denne delen av metodevurderingen var om effekten av klinisk viktige antimikrobielle midler reduseres på grunn av resistensutvikling ved bruk av triklosanbelagte suturer.

Underspørsmålene var:

- Er triklosanresistens koblet til resistens mot antibiotika?
- Bidrar bruk av triklosan til økt horisontal genoverføring og dermed spredning av antibiotikaresistens?
- Hvilke konsentrasjoner av triklosan forventes lokalt i pasienten og er dette nok til å påvirke antibiotikaresistensutvikling?

Resultater

Triklosan kan kobles til resistens mot antibiotika hos flere viktige sykdomsfremkallende bakterier samt i miljøbakterier, og lave konsentrasjoner av triklosan kan føre til økt overføring av antibiotikaresistensgener mellom bakterier. Bruk av triklosan i suturer vil føre til liten triklosanøkning i miljøet sammenlignet med andre kilder til triklosan. Når det gjelder resistensutvikling lokalt i pasienten er det vist at enkelte bakteriearter tåler høye konsentrasjoner av triklosan samtidig som triklosan bidrar til utvikling av antibiotikaresistens. Dette er for eksempel beskrevet for *P. aeruginosa* og ciprofloksasin (et antibiotikum). Man bør derfor unngå samtidig bruk av ciprofloksasin og suturer med triklosan når *P. aeruginosa*-infeksjoner er assosiert med slike inngrep. Ett spørsmål blir om risikoen for antibiotikaresistensspredning ved bruk av triklosanbelagte suturer oppveies av eventuelle fordeler denne bruken kan ha.

Miljøforurensning

Risikovurderinger fra EUs kjemikaliebyrå ble brukt som utgangspunkt med støttende litteratursøk på enkelttema, og dokumentasjonen ble gjennomgått for å finne opplysninger om hvorvidt bruk av triklosanbelagte suturer kunne påvirke miljøet.

Spørsmålene i denne delen av metodevurderingen var:

- Hvilke mengder av triklosan kan ventes å slippe ut i miljøet dersom triklosanbelagte suturer tas i bruk?
- Kan disse mengdene bidra til risiko for uønskede virkninger i miljøet?
- Kan metabolitter av triklosan utgjøre en risiko?

Resultater

Mengdene av triklosan som kan forventes å slippe ut i miljøet som resultat av bruk i suturer er lave. Det er derfor ikke ventet at det vil være risiko for at denne bruken fører til en risiko for uønskede effekter i miljøet. Bruken vil likevel føre til en økning av utslippene, noe som er uønsket da stoffet står oppført på miljødirektoratets liste over miljøskadelige stoffer, og bruken skal reduseres. Dersom det konkluderes med at bruken av triklosanholdige suturer er et godt verktøy innen medisin kan det likevel vanskelig sies at miljøhensynene skal komme i veien for en slik bruk.

Oppsummering av metodevurderingen - konklusjon

Fagekspertene som har deltatt i denne metodevurderingen har understreket at resultatene av analysene av effekten av triklosanbelagte suturer ikke kan ekstrapoleres fra en operasjonstype til en annen. Behovet var derfor å undersøke forskjell i infeksjonsrisiko ved bruk av triklosanbelagte suturer og standard suturer i ulike operasjonstyper og ulike renhetsgrader av operasjonene separat.

FHI fant ingen forskjell, eller muligens en liten reduksjon, i risiko for infeksjoner i operasjonsområdet etter gastrointestinale / abdominale og etter rene operasjoner ved bruk av triklosanbelagte sammenliknet med standard suturer. Det er usikkert om den eventuelle reduksjonen er av klinisk betydning, særlig når infeksjonsforekomsten er lav i land som Norge.

For de øvrige operasjonstypene fant FHI liten eller ingen forskjell i risiko for infeksjoner mellom suturtypene, men resultatet var begrenset av lavt deltakerantall og er derfor usikkert. Dersom ytterligere studier skal gjøres er det foreslått å utføre studier med et cluster-randomisert design.

Registrering av infeksjoner etter keisersnitt, galleoperasjoner og tykktarmskirurgi kan være relevant. Sammenlikning av klorheksidinbelagte- og standard suturer var lite undersøkt, og det var derfor ikke mulig å vurdere om klorheksidinbelagte suturer hadde noen påvirkning på infeksjonsforekomst sammenliknet med standard suturer.

Merkostnaden ved å bruke triklosanbelagte suturer er svært lav, mens behandling av infeksjon i operasjonsområde er ressurskrevende. Om triklosansuturer kan gi kostnadsbesparelser vil i stor grad være påvirket av om triklosansuturer har en effekt på risiko for infeksjon. Det ser ut til å være en tendens til at triklosanbelagte suturer potensielt vil gi mindre kostnadsbesparelser desto lavere infeksjonsinsidensen er.

Triklosan i suturer vil ha liten miljøpåvirkning, men er koblet til resistens mot antibiotika hos flere viktige sykdomsfremkallende bakterier samt i miljøbakterier, og kan føre til økt overføring av antibiotikaresistensgener mellom bakterier. Ett spørsmål blir om en eventuell fordel ved bruk av triklosan kan oppveie risikoen for utvikling og spredning av antibiotikaresistens.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Innspill fra [firma](#) 22.09.2023
3. Logg metodevurdering
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, 29.08.2023

Sak til beslutning: ID2021_139 Triklosan- og klorheksidinbelagte suturer til forebygging av postoperativ sårinfeksjoner.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_139 Triklosan- og klorheksidinbelagte suturer til forebygging av postoperativ sårinfeksjoner.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering til gjennomgang. Alle medlemmene har den 24.08.2023 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

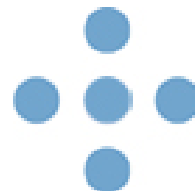
Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2021_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde: en fullstendig metodevurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	08.10.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	13.12.2021, oppdatert 29.08.2022
Metodevurdering påbegynt	02.07.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Folkehelseinstituttet	NA
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	17.08.2023
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet	*Forsinkelse av eksterne årsaker 40 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	29.08.2023
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder	23.10.2023



Møtedato: 23.10 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 120 – 2023 ID2020_044 Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_044 Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) innføres til behandling av primær distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.
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 01.12.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Oslo, 13.10. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_044 Kaliumsitratt, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Notat

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

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

Dato: 13.10.2023

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_044 Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) innføres til behandling av primær distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.12.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet for ID2020_044 Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre, i henhold til godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av FrostPharma.

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

Nyrene har en viktig rolle i kroppens syre-base balanse. Ved distal renal tubulær acidose (dRTA) har distale tubuli i nyrene nedsatt evne til å fjerne syre fra blodet, noe som fører til metabolsk acidose. Ved metabolsk acidose er pH i blodet under 7,35 og konsentrasjonen av bikarbonat er lavere enn 22 mmol/l. Andre symptomer er blant annet for lav konsentrasjon av kalium i blodet (hypokalemi).

Sykdommen kan være primær (genetisk) eller sekundær (ervert). Hos barn er primær dRTA vanligst. Sekundær dRTA er vanligvis knyttet til en underliggende autoimmun systemisk sykdom, som for eksempel Sjøgrens syndrom, og forekommer vanligvis hos voksne. Komplikasjoner ved dRTA kan være skjelettsykdommer, veksthemning, nefrokalsinose (nyreforkalkning), nyrestein og kronisk nyresvikt. Hørseltap kan også forekomme ved noen av de genetiske variantene.

Alvorlighet og prognosetap er ikke beregnet da Legemiddelverket ikke har vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen.

Pasientgrunnlag i Norge

Medisinsk fagekspert som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, anslår at det er om lag 50 pasienter med primær dRTA i Norge. Pasienter med sekundær dRTA kommer i tillegg. Hvis prevalensen av sekundær dRTA er omtrent 10 ganger høyere enn for primær dRTA (se over), tilsvarer dette rundt 500 pasienter i Norge, og totalt om lag 550 pasienter med dRTA (primær eller sekundær) i Norge. Antallet er svært usikkert. Legemiddelverket antar at færre enn 300 pasienter vil være aktuelle for behandling med kaliumsitratt, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke noen nasjonal faglig retningslinje for behandling av dRTA i regi av Helsedirektoratet. Tubulopatier er omtalt i generell veileder i pediatri, sist oppdatert januar 2017. En arbeidsgruppe i det europeiske nettverket (ERKNet/ESPN) har oppsummert tilgjengelig kunnskap og gir anbefalinger om diagnostisering, behandling og oppfølging av dRTA (publisert 2021). Ifølge den medisinske fageksperten som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er denne retningslinjen representativ for behandling av dRTA i norsk klinisk praksis.

dRTA behandles med alkaliserende midler som nøytraliserer overskuddet av syre i blodet. Målet er at blodnivåene av bikarbonat, klorid og kalium, samt utskillelsen av kalsium i urinen, holdes innenfor normalområdet. I Norge brukes Kajos mikstur (kaliumsitratt) og Natron NAF tablett (natriumbikarbonat). Dette er korttidsvirkende midler som må doseres flere ganger daglig.

Den medisinske fageksperten har gitt innspill til Legemiddelverket at ikke alle pasientene oppnår behandlingsmålet med høyeste tolererbare dose av dagens behandling. En observasjonsstudie av 340 pasienter med primær dRTA behandlet med standardbehandling (SoC), viser økt forekomst av blant annet kronisk nyresykdom (CKD) og nefrokalsinose selv om dagens SoC generelt gir god sykdomskontroll.

Behandling med aktuelt legemiddel

Sibnaya er en fast kombinasjon av to kjente virkestoffer (kaliumsitratt og kaliumbikarbonat) i en ny formulering, depotgranulat. Sibnaya doseres to ganger daglig, og vil være et alternativ til dagens SoC med alkaliserende legemidler.

Den medisinske fageksperten forventer at Sibnaya kan bli førstevalget ved dRTA, særlig ved primær dRTA som debuterer i barnealder. Dosering to ganger daglig anses å være en stor fordel. Dette gjør at nivået av plasma-bikarbonat kan holdes mer stabilt, og kan også føre til bedre behandlingsetterlevelse. Fageksperten anser også at det er en fordel at Sibnaya ikke inneholder natrium, slik som Natron NAF tablett. Inntak av natrium kan øke kalsiumutskillelsen i urin, og dermed forverre tendensen til nefrokalsinose og nyrestein hos pasienter med dRTA. Da kalium er

eneste kation i Sibnaya, er risikoen for hypokalemi, som er vanlig ved dRTA, svært liten. Sibnaya har heller ikke den vonde smaken som mange trekker frem ved Kajos mikstur ifølge fageksperten, og ikke samme tendens til gassdannelse i magesekken som Natron NAF tabletter.

Indikasjon

Sibnaya (kaliumsitrat og kaliumbikarbonat) er indisert for behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Virkningsmekanisme

Sibnaya er en fast kombinasjon av de to saltene kaliumsitrat og kaliumbikarbonat. Begge fungerer som alkaliserende midler og buffer mot metabolsk acidose. Kalium bidrar til å korrigere hypokalemi. I tillegg virker sitrat også som et kalsium-chelaterende middel.

Dosering

Dosering er basert på alder og vekt, og titreres trinnvis for å oppnå optimal dose som gir tilstrekkelig metabolsk acidosekontroll basert på plasmabikarbonatnivåer:

- Voksne: ved oppstart 1 mEq/kg/dag, med en maksimal trinnvis økning/reduksjon på 0,5 mEq/kg/dag til optimal dose.
- Ungdom fra 12 år: ved oppstart 1 mEq/kg/dag, med en maksimal trinnvis økning/reduksjon på 1,0 mEq/kg/dag til optimal dose
- Barn fra og med 4 til og med 11 år: ved oppstart 2 mEq/kg/dag, med en maksimal trinnvis økning/reduksjon på 1,5 mEq/kg/dag til optimal dose.
- Barn fra og med 1 til og med 3 år: ved oppstart 4 mEq/kg/dag, med en maksimal trinnvis økning/reduksjon på 1,5 mEq/kg/dag til optimal dose.

Total daglig dose administreres to ganger daglig, vanligvis med tolv timers mellomrom.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene er magesmerter (14 %), øvre magesmerter (8 %) og gastrointestinale smerter (2 %). Kvalme kan oppleves ved oppstart av behandlingen.

For mer informasjon, se [preparatomtalen](#) til Sibnaya (kaliumsitrat og kaliumbikarbonat).

Effektdokumentasjon

Effekten er basert på en åpen, sekvensiell studie (B21CS) som inkluderte 37 pasienter med bekreftet diagnose dRTA som stod på standardbehandling (SoC) med korttidsvirkende alkaliserende midler i gjentatte daglige doseringer. Pasientene fortsatte med SoC i 5 dager (n=35) og fikk deretter Sibnaya to ganger daglig, først i løpet av en titreringsperiode med opptil 30 dagers varighet for å fastslå den optimale dosen, og deretter i 5 dager med denne optimale dosen (n=32). Primært utfallsmål i B21CS var bikarbonatnivå i blodet ved *steady state* dosering, ved behandling med Sibnaya sammenlignet med SoC.

- Resultatene viste at pasientene hadde et gjennomsnittlig bikarbonatnivå i blodet på 21,7 mmol/L ved behandling med SoC sammenlignet med 23,1 mmol/L ved behandling med optimal dose Sibnaya.
- Normalnivå av bikarbonat i blod er over 22 mmol/L.

Studien er ikke egnet til å kunne vurdere om Sibnaya gir en mereffekt sammenlignet med SoC.

- For det første er Sibnaya og SoC ikke sammenlignet direkte (head-to-head) i B21CS, men sekvensielt.
- For det andre ble dosen med Sibnaya optimalisert, mens dette ikke ble gjort med SoC.

Pasienter som hadde fullført B21CS-studien kunne fortsette behandling med Sibnaya i den åpne oppfølgingsstudien B22CS. Totalt 30 pasienter deltok i B22CS-studien. Resultater fra studieslutt, etter en gjennomsnittlig studievarighet på seks år foreligger.

- Resultatene viste at normalnivåer av bikarbonat og andre metabolske parametere ble opprettholdt over tid hos de fleste pasientene ved behandling med Sibnaya.
- Andel pasienter med normalt bikarbonatnivå varierte mellom 60 % - 91 % ved de ulike måletidspunktene i løpet av studien. Studien har ingen kontrollgruppe og gir derfor ikke informasjon om effekten av Sibnaya sammenlignet med SoC.

Legemiddelverket vurderer at det ikke er vist at Sibnaya har en mereffekt sammenlignet med SoC, og at det på gruppenivå er rimelig å anta omtrent sammenlignbar effekt på metabolsk acidose.

Legemiddelverkets vurdering

Studieresultatene viser at Sibnaya (kaliumsitrat og kaliumbikarbonat) er effektiv i å normalisere bikarbonatnivå i blod og andre metabolske parametere hos pasienter med dRTA. Innsendt dokumentasjon er ikke egnet til å kunne vurdere om Sibnaya har en mereffekt sammenlignet med SoC, slik FrostPharma har gitt innspill om. Legemiddelverket vurderer at det på gruppenivå er rimelig å anta at Sibnaya og SoC har omtrent sammenlignbar effekt på metabolsk acidose.

Sibnaya er en depotformulering, og langsom frisetting av de alkaliske saltene gjør at Sibnaya kan doseres to ganger daglig. Den medisinske fageksperten forteller at dette er en stor fordel. Dagens behandling er korttidsvirkende, og må doseres flere ganger daglig. Legemiddelformen gjør også at bitter smak av virkestoffene maskeres. Formuleringen kan derfor være en fordel for noen pasienter, og kan bidra til å øke behandlingsetterlevelsen.

Helseøkonomi

FrostPharma har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner Sibnaya med SoC, og har lagt til grunn en mereffekt av Sibnaya sammenlignet med SoC. Legemiddelverket vurderer at det ikke er vist en mereffekt, og har derfor ikke vurdert den innsendte analysen.

Om pristilbudet

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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Sibnaya innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten av Beslutningsforum 23.10.2023, kan legemidlet tas i bruk fra 01.12.2023.

Oppsummert

Sibnaya er det første legemidlet som er spesifikt godkjent til behandling av pasienter med dRTA. Ifølge Legemiddelverket er det rimelig å anta at Sibnaya har sammenlignbar effekt på metabolsk acidose som dagens behandling. Forutsatt tilsvarende gjennomsnittlige daglige doser som ble observert i registreringsstudien, er årskostnaden med tilbudt RHF-AUP om lag [REDACTED]

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ikke innført 27.01.2023 «Sibnaya (kaliumcitrat och kaliumvätekarbonat) för behandling av njursjukdomen distal renal tubulär acidosis (dRTA) ingår inte i högkostnadsskyddet (...) TLV bedömer att företaget inte visat att Sibnaya har bättre effekt än jämförelsealternativet. (...) TLV bedömer att företaget inte har visat att kostnaden för

Sibnaya står i rimlig relation till effekten av läkemedlet jämfört med relevant behandlingsalternativ.

- Danmark: Innført 27.02.2023. «I mangel af tilgængelige behandlingsalternativer fra tidspunktet for markedsføring af *Sibnaya* og med henvisning til, at patienter med dRTA er behandlingskrævende svært syge patienter vurderer vi, at den høje behandlingspris for *Sibnaya* (...) står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet opstartes af speciallæger i pædiatri, nefrologi eller urologi og ordineres til behandling af patienter med distal renal tubulær acidose.»
- Skottland (SMC): Innført 08.08.2022. «Potassium citrate and potassium hydrogen carbonate (*Sibnaya*®) is accepted for use within NHSScotland.»
- England (NICE/NHS): Metodevurdering opphørt 02.11.2022. «NICE is unable to make a recommendation on slow-release potassium bicarbonate– potassium citrate (*Sibnaya*) for treating distal renal tubular acidosis in people 1 year and over. This is because Advicenne withdrew its evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.»

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev 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, 05.10.2023

Sak til beslutning: ID2020_044 Kaliumsitrat og kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_044 Kaliumsitrat og kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 05.10.2023 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

ID2020_044 Kaliumsitratt, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.05.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	31.08.2020 oppdatert 17.08.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	30.04.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28.07.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31.10.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	18.09.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	315 dager. Dette inkluderer 149 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	24.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	21.09.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	28.09.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	36 dager hvorav 28 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.10.2023
Beslutning i Beslutningsforum	23.10.2023

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: 28.09.2023

ID2020_044: Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Bakgrunn

Det vises til Legemiddelverkets metodevurdering datert 18.09.2023 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Sibnaya i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale.

Ved distal renal tubulær acidose (dRTA) har nyrene nedsatt evne til å fjerne syre fra blodet. Sykdommen kan være medfødt (primær) eller ervervet (sekundær). Primær dRTA er vanligst blant barn, mens sekundær dRTA vanligvis forekommer hos voksne som følge av annen underliggende sykdom. Legemiddelverket anslår at det er om lag 550 pasienter i Norge med primær eller sekundær dRTA i dag.

Dagens behandling av dRTA består av alkaliserende legemidler som nøytraliserer overskuddet av syre i blodet. Ifølge den medisinske fageksperten Legemiddelverket har konferert med er kaliumsitratmikstur (Kajos mikstur) og natriumbikarbonattabletter (Natron NAF) den mest brukte medikamentelle behandlingen av dRTA i Norge. Disse legemidlene er ikke spesifikt godkjent til behandling av dRTA.

Sibnaya er en fast kombinasjon av kjente virkestoff formulert som depotgranulat. Sibnaya skal administreres to ganger daglig, mens dagens behandling gjerne administreres 3–4 ganger daglig. Sibnaya er det første legemidlet som er spesifikt godkjent til behandling av dRTA.

Legemiddelverket vurderer at det på gruppenivå er rimelig å anta at Sibnaya og dagens standardbehandling har sammenlignbar effekt på metabolsk acidose. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med trekker likevel frem noen potensielle fordeler ved Sibnaya sammenlignet med dagens behandling, herunder lavere doseringshyppighet og en gunstig sammensetning av salter som kan redusere faren for nefrokalsinose, nyrestein og hypokalemi.



Pristilbud

FrostPharma/Advicenne har 21.09.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
438059	Sibnaya, 8 mEq, 60 stk dosepose	1 755,30 NOK	
515661	Sibnaya, 24 mEq, 60 stk dosepose	5 193,30 NOK	

Dosen Sibnaya må tilpasses den enkelte basert på blant annet alder, vekt, respons på behandlingen og diett. Med en daglig dose tilsvarende gjennomsnittlig dose ved steady state-dosering i registreringsstudien B21CS (105,41 mEq/dag) er årskostnaden for Sibnaya [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 138 800 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for Sibnaya er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

I henhold til bestillingen hadde FrostPharma levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenlignet Sibnaya med dagens behandling hos pasienter med dRTA. Legemiddelverket vurderte at det ikke er dokumentert en mereffekt av behandling med Sibnaya sammenlignet med dagens behandling, og har derfor ikke vurdert denne analysen.

Legemiddelverket har derfor presentert en kostnadssammenligning mellom Sibnaya og de mest aktuelle komparatorene i norsk klinisk praksis, Kajos mikstur og Natron NAF-tabletter. Det foreligger ikke RHF-priser for disse legemidlene, og de er derfor kun presentert med listepriser i tabellen under.

Legemiddel	Legemiddelform	Kostnad per år, maks AUP, inkl. mva.	Kostnad per år, RHF-AUP, inkl. mva.
Sibnaya 8 mEq	Depotgranulat	140 697 NOK	
Sibnaya 24 mEq	Depotgranulat	138 757 NOK	
Kajos	Mikstur	45 180 NOK	-
Natron NAF	Tabletter	15 778 NOK	-

Budsjettkonsekvenser

Av de totalt om lag 550 pasientene med primær og sekundær dRTA anslår Legemiddelverket at inntil 300 pasienter vil være aktuelle for behandling med Sibnaya hvert år i Norge, dersom dette innføres. Dette resulterer i følgende budsjettvirkninger for helseforetakene:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	30 millioner NOK
Avtalepris mottatt 21.09.2023 inkl. mva.	



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Sibnayaal innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten av Beslutningsforum 23.10.2023, kan legemidlet tas i bruk fra 01.12.2023.

Informasjon om refusjon av Sibnayaal i andre land

Sverige: Ikke innført 27.01.2023¹

«Sibnayaal (kaliumcitratt og kaliumvåtekarbonat) fr behandling av njursjukdomen distal renal tubulår acidose (dRTA) ingår inte i hgkostnadsskyddet (...) TLV bedömer att företaget inte visat att Sibnayaal har bättre effekt än jmfrelsealternativet. (...) TLV bedömer att företaget inte har visat att kostnaden fr Sibnayaal står i rimlig relation till effekten av läkemedlet jämfört med relevant behandlingalternativ.»

Danmark: Innført 27.02.2023.²

«I mangel af tilgængelige behandlingalternativer fra tidspunktet for markedsføring af Sibnayaal og med henvisning til, at patienter med dRTA er behandlingskrævende svært syge patienter vurderer vi, at den høje behandlingspris for Sibnayaal (...) står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdis, nr lægemidlet opstartes af speciallæger i pædiatri, nefrologi eller urologi og ordineres til behandling af patienter med distal renal tubulår acidose.»

Skottland (SMC): Innført 08.08.2022.³

«Potassium citrate and potassium hydrogen carbonate (Sibnayaal®) is accepted for use within NHSScotland.»

England (NICE/NHS): Metodevurdering opphørt 02.11.2022.⁴

«NICE is unable to make a recommendation on slow-release potassium bicarbonate–potassium citrate (Sibnayaal) for treating distal renal tubular acidosis in people 1 year and over. This is because Advicenne withdrew its evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.»

Oppsummering

Sibnayaal er det første legemidlet som er spesifikt godkjent til behandling av pasienter med dRTA. Ifølge Legemiddelverket er det rimelig å anta at Sibnayaal har sammenlignbar effekt på metabolsk acidose som dagens behandling. Forutsatt tilsvarende gjennomsnittlige daglige doser som ble observert i registreringsstudien, er årskostnaden med tilbudt RHF-AUP om lag [REDACTED]

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Sndenå
Fagråd giver

¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2023-01-27-sibnayaal-ingar-inte-i-hogkostnadsskyddet.html?query=sibnayaal>

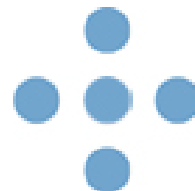
² <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/soeg/~media/3460F9BA18AB46A2BCB3D10B0C640A8D.ashx>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/potassium-citratepotassium-hydrogen-carbonate-sibnayaal-full-smc2409/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta838>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	24.08.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.08.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.09.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	28.09.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	36 dager hvorav 28 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	



Møtedato: 23.10 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 121 – 2023 ID2021_129 Krizotinib (Xalkori) som monoterapi til barn og ungdom (≥6 til <18 år) med:

- **tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom**
- **tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_129 Krizotinib (Xalkori) som monoterapi til barn og ungdom (≥6 til <18 år) med: tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom eller tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor

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. Krizotinib (Xalkori) som monoterapi innføres til barn og ungdom (≥6 til <18 år) med:
 - tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom
 - tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor
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, 13.10. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_129 Krizotinib (Xalkori) som monoterapi til barn og ungdom (≥ 6 til < 18 år) med: tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom eller tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor.

Notat

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

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

Dato: 13.10.2023

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_129 Krizotinib (Xalkori) som monoterapi til barn og ungdom (≥6 til <18 år) med:

- **tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom**
- **tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resekerbar myofibroblastisk tumor**

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at krizotinib (Xalkori) som monoterapi innføres til barn og ungdom (≥6 til <18 år) med:

- tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom
- tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resekerbar myofibroblastisk tumor

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt bruksområde for et legemiddel som allerede er innført i Nye metoder. Pfizer har 19.12.2022 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp D) for ID2021_129. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for krizotinib (Xalkori) til andre indikasjoner, og disse metodene er innført av Beslutningsforum.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer inngående, men har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om krizotinib (Xalkori) ved relevant indikasjon,

samt konsultert medisinske fagekspertter om bl.a. dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag. En eventuell innføring av krizotinib (Xalkori) ved indikasjonen dette notatet gjelder, vil i liten grad påvirke antallet pasienter som får behandling.

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 krizotinib (Xalkori)

Behandling med krizotinib (Xalkori) er innført i Nye metoder på følgende indikasjoner:

- Krizotinib (Xalkori) er innført til førstelinjebehandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), ID2017_041 (Besluttet innført 22.05.2017, Sak 39-2017)
- Krizotinib (Xalkori) er innført til førstelinjebehandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), selv om pasientene har startet opp med platinumbasert kjemoterapi mens de har ventet på avklaring av deres ALK-status. ID2017_041 (Presisering av tidligere beslutning 23.04.2018 Sak 45-2018)
- Krizotinib (Xalkori) er innført til behandling av voksne med ROS1-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). ID2017_091 (Besluttet innført 23.04.2018, Sak 46-2018)

Fra [Legemiddelverkets notat](#)

Om sykdommen

Anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) er en sjelden form for blodkreft av typen perifer T-celle Non-Hodgkin lymfom (NHL). I 2022 ble 16 barn og ungdom diagnostisert med NHL i Norge. Perifere T-celle NHL utgjør om lag 15 % av alle tilfeller av NHL hos barn og ungdom, og ALCL utgjør mer enn 90 % av disse. Dette skulle tilsi at det årlig diagnostiseres om lag to barn og ungdom i Norge (0-17 år) med ALCL. Majoriteten av ALCL-tilfeller hos barn er såkalt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv. Andelen som opplever tilbakefall av sykdom etter behandling, er 25-35 %. Tilbakefall av sykdom er forbundet med et aggressivt sykdomsforløp og dårlig prognose.

Inflammatorisk myofibroblastisk tumor (IMT) er en sjelden og som oftest godartet type bløtvevsvulst. IMT kan bl.a. vokse i lunger, blære, livmor, strupehode, mage, lever eller tarm. Å fjerne svulsten fullstendig ved kirurgi er ikke alltid mulig. Svulstene kan invadere nærliggende vev og kan til slutt vokse i veien for viktige organer, eller i sjeldne tilfeller spre seg til fjerne organer.

Alvorlighet og prognosetap er ikke beregnet.

Pasientgrunnlag i Norge

Pfizer anslår at 0-1 pediatiske pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ALCL og 0-1 pediatiske pasienter med tilbakevendende, refraktær eller inoperabel ALK-positiv IMT, årlig vil bli behandlet med krizotinib (Xalkori) dersom behandlingen innføres i norske sykehus. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har forhørt seg med bekrefter at anslagene er rimelige. 0-2 pasienter vil derfor kunne være aktuelle for behandlingen årlig.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger et [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn](#), sist oppdatert i mai 2020. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har snakket med, bekrefter at handlingsprogrammet følges i klinisk praksis. Handlingsprogrammet angir at tilbakefall av ALCL behandles etter behandlingsprotokollen ALCL

relapse 04. Dette innebærer at pasienter enten behandles med vinblastin monoterapi eller induksjonsbehandling med kjemoterapikombinasjoner etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon. Handlingsprogrammet angir at også off-label behandling (bruk utenfor godkjent indikasjon) med flere ulike typer legemidler vurderes i hvert enkelt tilfelle av residiv. Handlingsprogrammet trekker frem ALK-hemmere (som krizotinib) og brentuksimabvedotin (innført til behandling av ALCL hos voksne).

Handlingsprogrammet beskriver ikke behandling av IMT særskilt. De europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) angir at radikal kirurgi, dersom mulig, er standard førstelinjebehandling. Det eksisterer ingen legemidler med markedsføringstillatelse for behandling av ikke-resekerbar, tilbakevendende eller refraktær IMT. Pfizer oppgir at ulike systemiske behandlinger tradisjonelt har vært brukt, inkludert steroider, NSAIDs og kombinasjoner av kjemoterapi, men at også ALK-rettet behandling brukes off-label.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuelle indikasjoner

- Monoterapi til behandling av pediatriske pasienter (≥ 6 til < 18 år) med tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom (ALCL).
- Monoterapi til behandling av pediatriske pasienter (≥ 6 til < 18 år) med tilbakevendende eller refraktær anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv ikke-resekerbar myofibroblastisk tumor (IMT).

Virkningsmekanisme

Proteinkinasehemmer. Selektiv inhibitor av ALK-reseptor tyrosinkinase (RTK) og dens onkogene varianter. Krizotinib er også en hemmer av hepatocyttevekstfaktor-reseptor (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) og Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. ROS1 er et onkogen lokalisert på kromosom 6.

Dosering

Den anbefalte dosen av krizotinib (Xalkori) for pediatriske pasienter med ALCL eller IMT er 280 mg/m² oralt to ganger daglig. Anbefalt behandlingsvarighet er frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Per i dag er kun to ulike styrker av krizotinib (Xalkori) kapsler tilgjengelig; 200 mg og 250 mg. De ulike styrkene kan kombineres for å oppnå rett styrke i henhold til tabell i preparatomtalen.

Gjennomsnittlig daglig dose i den pivotale studien

Blant de 16 ALCL-pasientene som fikk den endelige godkjente doseringen 280 mg/m² to ganger daglig, var gjennomsnittlig daglig dose 638 mg (range 213-1082). Median behandlingsvarighet for disse pasientene var 4,2 måneder (range 1,8-17,2).

Blant de 12 IMT-pasientene som fikk den endelige godkjente doseringen var gjennomsnittlig daglig dose 479 mg (range 264-805). Median behandlingsvarighet for disse pasientene var 18,9 måneder (range 2,8-41,6).

Bivirkninger

Preparatomtalen angir at sikkerhetsprofilen til krizotinib (Xalkori) hos pediatriske pasienter med ALK-positiv ALCL eller med ALK-positiv IMT generelt var i overensstemmelse med tidligere fastslått sikkerhetsprofil hos voksne med ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC, men med noe variasjon i frekvens.

Nøytropeni, leukopeni og diaré av grad 3 eller 4 ble rapportert med en høyere frekvens hos pediatriske pasienter enn hos voksne pasienter. De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 (≥ 40

%) var nøyotropeni, leukopeni og lymfopeni blant pediatriske pasienter med ALK-positiv ALCL, mens den var nøyotropeni blant pediatriske pasienter med ALK-positiv IMT.

Synsforstyrrelser er en kjent risiko ved bruk av krizotinib (Xalkori), og Legemiddelverket har tidligere meldt at barn som behandles med dette legemidlet bør overvåkes ekstra nøye for slike bivirkninger. I kliniske studier med krizotinib (Xalkori) er det rapportert synsforstyrrelse hos 25 (61 %) av 41 pasienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT.

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for krizotinib (Xalkori).

Effektdokumentasjon

EMA har vurdert at krizotinib (Xalkori) kan innvilges markedsføringstillatelse for behandling av barn og ungdom (≥ 6 til < 18 år) med tilbakevendende eller refraktært systemisk ALK-positiv:

- anaplastisk storcellet lymfom (ALCL)
- ikke-resekerbar inflammatorisk myofibroblastisk tumor (IMT)

EMA har vurdert at studiedesign og populasjonsstørrelse er akseptabel gitt tilstandenes sjeldenhet, og har konkludert med at krizotinib (Xalkori) har en klinisk relevant nytte som overstiger risikoen ved bruk. EMA anfører at et av medlemslandene er uenig i denne konklusjonen, og mener at tilgjengelige data ikke er tilstrekkelig til å etablere hvilken nytte behandlingen gir.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering var uten kontrollgruppe og inkluderer få pasienter. Effektpopulasjonen i studien inkluderte 22 pediatriske pasienter med ALK-positiv ALCL og 14 pediatriske pasienter med ALK-positiv IMT. Primære effektmål i studien var sikkerhet og farmakokinetikk. Effektmål som objektiv responsrate (ORR), responsvarighet (DoR) og tid til tumorrespons (TTR) var sekundære endepunkter.

Pasientpopulasjon:

- **ALK-positiv ALCL (n=22)**
Alle pasienter hadde mottatt tidligere systemisk behandling for sykdommen; 2 hadde tidligere være gjennom en benmargstransplantasjon. Alder 3 til < 18 år; median alder 11 år.
- **ALK-positiv IMT (n=14)**
De fleste inkluderte pasientene (12 av 14) hadde vært gjennom operasjon og/eller tidligere systemisk behandling. Pasienter med primære eller metastaserene CNS-tumorer ble ekskludert fra studien. Alder 2 til < 18 år; median alder 6,5 år.

Behandling:

- **ALK-positiv ALCL:** 280 mg/m² to ganger daglig (16 pasienter), eller 165 mg/m² to ganger daglig (6 pasienter).
- **ALK-positiv IMT:** 280 mg/m² to ganger daglig (12 pasienter), eller 165 mg/m² to ganger daglig (1 pasient), eller 100 mg/m² to ganger daglig (1 pasient).

Resultater fra studien:

ALK-positiv ALCL

- Blant de 22 pasientene med systemisk ALK-positiv ALCL var objektiv responsrate 86 % (95 % KI: 67 – 95).
- 17 pasienter (77 %) oppnådde komplett respons, mens 2 pasienter (9 %) oppnådde delvis respons.
- Median tid til tumorrespons var 0,9 måneder (range 0,8-2,1), mens median responsvarighet var 3,6 måneder (range 0,0-15,0).
- Median responsvarighet er underestimert da 53 % av pasientene som oppnådde objektiv tumorrespons fortsatte med hematopoetisk stamcelletransplantasjon etter forekomst av

objektiv respons. DoR for disse pasienter ble sensurert fra tidspunktet for siste tumorvurdering før transplantasjon.

- Median behandlingsvarighet var 5,1 måneder.

ALK-positiv IMT

- Blant de 14 pasientene med ALK-positiv IMT var objektiv responsrate 86 % (95 % KI: 60-96).
- 5 pasienter (36 %) oppnådde komplett respons, mens 7 pasienter (50 %) oppnådde delvis respons.
- Median tid til tumorrespons var 1 måned (range 0,8-4,6)
- Median responsvarighet var 14,8 måneder (range 2,8- 48,9).
- Ingen av pasientene med objektiv tumorrespons hadde påfølgende sykdomsprogresjon, og pasientens DoR ble sensurert på tidspunktet for den siste tumorvurderingen.
- Median behandlingsvarighet var 21,8 måneder.

Helseøkonomi

Pristilbud

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

Kostnadseffektivitet

Det foreligger ingen vurdering av kostnadseffektivitet av behandling med krizotinib (Xalkori) for de aktuelle indikasjonene.

Budsjettkonsekvenser

En eventuell innføring av krizotinib (Xalkori) i spesialisthelsetjenesten vil medføre minimale budsjettkonsekvenser, da det er svært få pasienter som er aktuelle for behandlingen. Legemiddelverket har anslått, etter konsultasjon med kliniske eksperter, at 0-2 pasienter vil være aktuelle for behandling med krizotinib (Xalkori) hvert år, for de aktuelle indikasjonene. Dagens behandling tilsier også at enkelte pasienter allerede får off-label behandling med krizotinib (Xalkori) for ALCL og IMT.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom krizotinib (Xalkori) blir innført av Beslutningsforum, kan behandlingen tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.
- Danmark: Ingen tilgjengelig informasjon.
- Skottland (SMC): Ikke innført, August 2023. «*The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.*»
- England (NICE/NHS): Ingen tilgjengelig informasjon.

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [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, 26.09.2023

Sak til beslutning: ID2021_129 Krizotinib (Xalkori) Monoterapi til behandling barn og ungdom (≥6 til<18 år) med: - tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), -tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor (IMT)

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_129 Krizotinib (Xalkori) Monoterapi til behandling barn og ungdom (≥6 til<18 år) med: - tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), -tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor (IMT)

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.09.2023 klarert at notatet 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

ID2021_129 Krizotinib (Xalkori) som monoterapi til barn og ungdom (≥ 6 til < 18 år) med:

- tilbakevendende eller refraktært systemisk ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, eller
- tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	07.10.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.11.2021 oppdatert 09.06.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	23.10.2012/28.10.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12.11.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19.12.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	12.09.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	262 dager. Dette inkluderer 71 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	06.09.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	07.09.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.09.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	19.09.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	14 dager hvorav 9 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	26.09.2023 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	23.10.2023

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: 19.09.2023

ID2021_129: Krizotinib (Xalkori) Monoterapi til behandling barn og ungdom (≥6 til<18 år) med: - tilbakevendende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), - tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv ikke-resektebar myofibroblastisk tumor (IMT)

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 12.09.2023 samt godkjent preparatomtale. I notatet har Legemiddelverket oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om krizotinib ved relevant indikasjon, samt konsultert medisinske fageksperter om bl.a. dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for krizotinib til avansert ikke-småcellet lungekreft. ID2017_041 (førstelinjebehandling av ALK-positiv NSCLC) og I2017_091 (ROS-1 positiv NSCLC er innført av Beslutningsforum).

Krizotinib fikk markedsføringstillatelse for behandling av barn og ungdom med anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) og ikke-resektebar myofibroblastisk tumor (IMT) 28. oktober 2022. ALCL er en sjelden form for blodkreft av typen perifer T-celle non-Hodgkins lymfom, og IMT er en sjelden og som oftest godartet type bløtvevsvulst. Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er Studie 0912. Studien er uten kontrollgruppe og inkluderer få pasienter

Legemiddelverket skriver at ALCL residiv i dag behandles med kjemoterapi og eventuelt allogene stamcelletransplantasjon. Off-label behandling med ALK-hemmere (som krizotinib eller brentuksimabvedotin) vurderes i hvert enkelt tilfelle. Det finnes ingen standardbehandling for ikke-resektebar, tilbakevendende eller refraktær IMT. Ulike systemiske behandlinger kan være aktuelle, inkludert steroider, NSAIDs og kombinasjoner av kjemoterapi, men også ALK-rettet behandling benyttes off-label.

En eventuell innføring av krizotinib til aktuell indikasjon vil i liten grad påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemiddelverket anslår at 0-2 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling årlig.



Pristilbud

Pfizer har 15.09.2023 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
73313	Xalkori kapsler 200mg (60 stk)	47 064,70 NOK	
81305	Xalkori kapsler 250mg (60 stk)	57 634,40 NOK	

Dosering med krizotinib er avhengig av kroppsoverflate (BSA). Behandlingen skal gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosereduksjoner kan være aktuelt ved klinisk behov.

Års- og månedskostnader for Xalkori i henhold til anbefalt dosering fra SPC, med RHF-AUP inkl. mva. og maksimal AUP inkl. mva., er vist i tabellen under.

BSA	Total daglig dose	Kostnad pr år Maks AUP	Kostnad pr mnd Maks AUP	Kostnad pr år RHF-AUP	Kostnad pr mnd RHF-AUP
0,6-0,80 m ²	2 x 200 mg	572 621	47 718		
0,81-1,16 m ²	2 x 250 mg	701 219	58 435		
1,17-1,51 m ²	4 x 200 mg	1 145 241	95 437		
1,52-1,69 m ²	2 x 200 mg 2x 250 mg	1 273 839	106 153		
≥ 1,70 m ²	4 x 250 mg	1 402 437	116 870		

Kostnadseffektivitet

Det foreligger ingen vurdering av kostnadseffektivitet av behandling med Xalkori for de aktuelle indikasjonene.

Budsjettkonsekvenser

En eventuell innføring av Xalkori i spesialisthelsetjenesten vil medføre minimale budsjettkonsekvenser, da det er svært få pasienter som er aktuelle for behandlingen. Legemiddelverket har anslått, etter konsultasjon med kliniske eksperter, at 0-2 pasienter vil være aktuelle for behandling med Xalkori hvert år, for de aktuelle indikasjonene.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Xalkori blir innført av Beslutningsforum, kan behandlingen tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av krizotinib (Xalkori) i andre land

Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.

Danmark: Ingen tilgjengelig informasjon.

Skottland (SMC): Ikke innført, August 2023.

«The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.»

England (NICE/NHS): Ingen tilgjengelig informasjon.



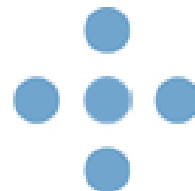
Oppsummering

Kostnadene ved behandling med Xalkori monoterapi til behandling av barn og ungdom (≥ 6 til < 18 år) for ALCL og IMT er vist i tabellen over. Det foreligger ingen vurdering av kostnadseffektivitet. På grunn av at svært få pasienter vil være aktuelle for behandling med Xalkori for de aktuelle indikasjonene vil budsjettkonsekvensene være minimale. Dagens behandling tilsier også at enkelte pasienter allerede får off-label behandling med Xalkori for ALCL og IMT.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	06.09.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	07.09.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	15.09.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	19.09.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	14 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	



Møtedato: 23.10 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 122 – 2023 ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) - ny pris
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) - ny pris.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

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

Oslo, 13.10. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) - ny pris.

Notat

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

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

Dato: 13.10.2023

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

ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) - ny pris

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

Anbefaling fra fagdirektørene

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

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

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt pristilbud for et nytt legemiddel. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet vurdering for ID2020_111 tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (R/R DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte, som har levert i henhold til bestilling.

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

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

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

Tidligere beslutning i Beslutningsforum 19.06.2023

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

Sykehusinnkjøp har etter videre forhandlinger utarbeidet et nytt prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen

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

Alvorlighet og prognosetap

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

I en annen metodevurdering av Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med R/R DLBCL som ikke er aktuelle for stamcelleterapi ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALYs (ID2019_035 [Link](#)). Denne APT-en er ikke nødvendigvis overførbar til studiepopulasjonen i primærstudien av tafasitamab kombinert med lenalidomid siden pasientpopulasjon synes å ha mer fordelaktige prognostiske faktorer enn studiepopulasjonen i den pivotale studien av Polivy.

Pasientgrunnlag i Norge

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

Behandling i norsk klinisk praksis

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

Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har pasientene kort levetid, men med rask behandling med kjemoterapi i ulike kombinasjoner blir opp til 60- 70 % av pasientene kurert med dagens førstelinjebehandling. Ved behandlingssvikt på eller residiv etter førstelinjebehandling er videre behandling avhengig av pasientens generelle helsetilstand.

Yngre pasienter (under 65-70 år) med residiv og med tilfredsstillende organfunksjon vil være kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) eller CAR-T behandling. HMAS anses å være et kurativt alternativ, med 3 års total overlevelse (OS) på 30-50 %. Pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende stamcellehøsting, eller har residiv etter HMAS, kan vurderes for videre henvisning til allogene stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering. Nylig ble behandling med aksikabtagenciclucecel (Yescarta, CAR-T) besluttet innført til behandling av R/R DLBCL hos pasienter som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av førstelinje kjemoimmunterapi (Nye metoder ID2022_020 [Link](#)), og er også tidligere innført etter to eller flere linjer med systemisk behandling (se Nye Metoder ID2017_105 [Link](#) og ID2019_143 [Link](#)).

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

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

Plassering av Tafasitamab (Minjuvi)-kombinasjonen i behandlingsalgoritmen

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

Det er vanskelig å fastslå hva som er relevant komparator i denne metodevurderingen siden godkjent indikasjon favner om flere ulike behandlingslinjer og behandlingen tilpasses individuelt, avhengig av hva pasientene har mottatt i tidligere behandlingslinjer hos en heterogen pasientgruppe. Incyte har valgt R-GemOx (Rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin) som komparator siden en kliniker de har kontaktet mener at det er et relevant alternativ i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket støtter at R-GemOx kan være en aktuell komparator, men kan ikke utelukke at Pola-BR, som har tilsvarende indikasjon, er en minst like relevant komparator.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

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

Virkningsmekanisme

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

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

Dosering

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

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

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

Bivirkninger

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

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

Effektdokumentasjon

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

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

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

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

Total overlevelse (OS):

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

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

- Etter en median oppfølgingstid på 33,9 måneder hadde 42 pasienter (52,5 %) hatt en PFS-hendelse og median PFS var 11,6 måneder (95 % KI: 6,3-45,7).

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

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

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

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

Helseøkonomi

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

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Incyte ar 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 ikke estimert inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken, men har beregnet ressursbruk for alternative terapier, polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) og RGeMOx (Rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin). Sykehusinnkjøp har beregnet ressursbruk med gjeldende og tilbudte RHF-avtalepriser eks. mva.

Tafasitamab (Minjuvi) gis til pasienten helt til sykdommen videreutvikler seg eller pasienten ikke tåler behandlingen slik at de samlede behandlingskostnadene kan bli høye. Dette skiller seg fra legemidlene som benyttes i dag og som tafasitamab (Minjuvi) blir sammenlignet mot. Disse legemidlene har tidsavgrenset behandlingstid. Legemiddelkostnadene er vesentlig høyere med realistisk behandlingstid med tafasitamab (Minjuvi) enn alternativ behandling. De kliniske dataene som foreligger, er basert på en dårligere studie enn polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR).

Budsjettkonsekvenser

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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom tafasitamab (Minjuvi) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 23.10.2023 kan metoden tas i bruk 1.12.2023.

Informasjon om refusjon i andre land

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

NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Minjuvi vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög. Tillståndet är mindre vanligt. Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är mycket hög. Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är mycket hög.

Effektdata baseras på en öppen, enkelarmad studie med ett litet patientunderlag som jämförs indirekt med matchade kontroller från registerdata respektive en annan studiepopulation. Det gör att resultatet är förenade med mycket hög osäkerhet.

På grund av den höga osäkerheten i bland annat det medicinska underlaget presenterar TLV inte något grundscenari i sin hälsoekonomiska bedömning, utan enbart scenarionanalyser. I TLV:s scenarionanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY för Minjuvi i kombination med lenalidomid mellan cirka 2,3–3,9 miljoner kronor vid jämförelse mot Pola-BR (polatuzumab, bendamustin, rituximab) och mellan cirka 1,9–2,9 miljoner kronor vid jämförelse mot RGeMOx (rituximab, gemcitabin, oxaliplatin). En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Minjuvi inte kan betraktas som kostnadseffektiv.

- Danmark: *Medicinrådet anbefaler ikke tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af voksne patienter med kræfttypen recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom, som ikke kan tåle autolog stamcelletransplantation. (29.9.2022) Datagrundlaget for sammenligningen af effekt og sikkerhed af tafasitamab i kombination med lenalidomid overfor nuværende behandling med rituximab i kombination med gemcitabin og oxaliplatin beror på et meget svagt studie- og analysedesign. Behandlingens effekt på patienternes overlevelse og livskvalitet er derfor forbundet med stor usikkerhed. Samtidig er tafasitamab i kombination med lenalidomid dyrere end den nuværende behandling. Medicinrådet vurderer derfor samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den usikre effekt.*
- Skottland (SMC): *tafasitamab (Minjuvi®) is not recommended for use within NHSScotland. (9.5.2023)*
- England (NICE/NHS): *Tafasitamab with lenalidomide is not recommended, within its marketing authorisation, for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults who cannot have an autologous stem cell transplant. (3.5.2023)*

Vedlegg og lenker:

1. Innspill fra [pasientorganisasjon](#) 05.09.2023.
2. Logg metodevurdering
3. Notater fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [Metodevurdering](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)_ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.11.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.12.2020, oppdatert 17.08.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	26.08.2021
Beslutning i Beslutningsforum	19.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	19.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	27.09.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	01.10.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	106 dager hvorav 74 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 32 dager.
Beslutning i Beslutningsforum	23.10.2023

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: 2. oktober 2023

ID2020_111: Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) – ny pris.

Bakgrunn

Det vises til Legemiddelverkets metodevurdering datert 10.02.2023. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestillingen ID2020_111, i Bestillerforum 14.12.2020 (1):

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS).

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering (2):

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

Metoden er tidligere behandlet i Beslutningsforum (19.06.2023) med følgende beslutning:

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



2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Pristilbud

Incyte har 27.09.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
121344	Minjuvi, pulver til infusjonsvæske, 200 mg, 1 hettegl	10 792,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad det første behandlingsåret på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 784 650 NOK med maks AUP. Årskostnaden for påfølgende behandlingsår er [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 406 905 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 12 mg/kg i henhold til SPC (3):

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

Hver syklus varer i 28 dager. Månedskostnaden for tafasitamab (Minjuvi) er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP første behandlingsår, og [REDACTED] NOK RHF-AUP påfølgende behandlingsår.

Tafasitamab (Minjuvi) gis i kombinasjon med lenalidomid kapsler 25 mg daglig på dag 1 til 21 i hver syklus.

Behandling med lenalidomid skal stoppes etter maksimalt tolv sykluser med kombinasjonsbehandling, kostnaden for 12 sykluser med lenalidomid er [REDACTED] NOK RHF-AUP inkl mva.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2020_111), årskostnad oppgitt gjelder første behandlingsår:

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	18.04.2023		

Kostnadseffektivitet

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

Sykehusinnkjøp har beregnet ressursbruk med gjeldende og tilbudte RHF-avtalepriser eks mva. Tafasitamab (Minjuvi) skal administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, slik at de samlede behandlingskostnadene kan bli høye. Dette skiller seg fra behandlingsregimene som benyttes i dag og som Minjuvi blir sammenlignet mot, ettersom disse regimene har tidsavgrenset behandlingstid.



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

*tilbudt pris av 27.09.2023, første år med behandling. Behandling med Minjuvi fortsetter til progresjon eller uakseptabel toksisitet [§]Behandling i 6 mnd, avgrenset kur ihht til SPC. [#]jfr tabell 1 i metodevurderingen

Legemiddelverket har ikke beregnet et absolutt prognosetap i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken.

I metodevurderingen fra Statens Legemiddelverk (2) fremgår det at *medisinske fageksperter mener at omtrent 50 pasienter årlig er et rimelig anslag.*

Ifølge SPC skal tafasitamab (Minjuvi) gis frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet (3), dette skiller seg fra legemidlene som benyttes i dag, da disse har tidsavgrenset behandlingstid på 6 måneder. De faktiske budsjettvirkningene av en eventuell innføring av Minjuvi vil være avhengig av både hvilke av dagens behandlingsregimer som i størst grad fortrenses, og den reelle behandlingstiden med Minjuvi i klinisk praksis.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom tafasitamab (Minjuvi) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 23.10.2023 kan metoden tas i bruk 01.12.2023.

Informasjon om refusjon av tafasitamab (Minjuvi) i andre land

Sverige, anbefales ikke 29.05.2023 (4):

NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Minjuvi vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög. Tillståndet är mindre vanligt. Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är mycket hög. Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är mycket hög.

Effektdata baseras på en öppen, enkelarmad studie med ett litet patientunderlag som jämförs indirekt med matchade kontroller från registerdata respektive en annan studiepopulation. Det gör att resultaten är förenade med mycket hög osäkerhet.

På grund av den höga osäkerheten i bland annat det medicinska underlaget presenterar TLV inte något grundscenario i sin hälsoekonomiska bedömning, utan enbart scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY för Minjuvi i kombination med lenalidomid mellan cirka 2,3–3,9 miljoner kronor vid jämförelse mot Pola-BR (polatuzumab,



bendamustin, rituximab) och mellan cirka 1,9–2,9 miljoner kronor vid jämförelse mot R-GemOx (rituximab, gemcitabin, oxaliplatin).

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Minjuvi inte kan betraktas som kostnadseffektivt

Danmark, anbefales ikke 29.09.2022 (5):

Medicinerådet anbefaler ikke tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af voksne patienter med kræfttypen recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom, som ikke kan tåle autolog stamcelletransplantation.

Datagrundlaget for sammenligningen af effekt og sikkerhed af tafasitamab i kombination med lenalidomid overfor nuværende behandling med rituximab i kombination med gemcitabin og oxaliplatin beror på et meget svagt studie- og analysedesign. Behandlingens effekt på patienternes overlevelse og livskvalitet er derfor forbundet med stor usikkerhed.

Samtidig er tafasitamab i kombination med lenalidomid dyrere end den nuværende behandling. Medicinerådet vurderer derfor samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den usikre effekt.

England (NICE/NHS), anbefales ikke 09.05.2023 (6):

Tafasitamab with lenalidomide is not recommended, within its marketing authorisation, for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults who cannot have an autologous stem cell transplant.

Skottland (SMC), anbefales ikke 03.03.2023 (7):

Tafasitamab (Minjuvi®) is not recommended for use within NHSScotland.

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har, på bakgrunn av et nytt pristilbud, oppdatert beregningene av ressursbruk ved behandling med tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid og aktuelle komparatorer. Dersom tafasitamab (Minjuvi) besluttes innført på møte i Beslutningsforum 23.10.2023 kan metoden tas i bruk 01.12.2023.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

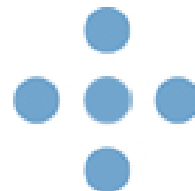
Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	19.06.2023	



Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	27.09.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	01.10.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	106 dager hvorav 74 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 32 dager.	

Kilder:

1. Protokoll for Bestillerforum 14.12.2020, https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2014.%20desember%202020.pdf
2. Legemiddelverkets metodevurderingsrapport for ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi), https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_111_Tafasitamab_Minjuvi_kombo%20med%20lenalidomid%20ved%20DLBCL-subgruppe-Hurtig%20metodevurdering-kun%20offentlig%20versjon.pdf
3. Minjuvi SPC, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_no.pdf
4. NT-rådet, Minjuvi, [https://janusinfo.se/download/18.4c616b9e188641e491b1790d/1685359153650/Minjuvi-\(tafasitamab\)-vid-\(DLBCL\)-230529.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4c616b9e188641e491b1790d/1685359153650/Minjuvi-(tafasitamab)-vid-(DLBCL)-230529.pdf)
5. Medicinrådet, Minjuvi, <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/tafasitamab-minjuvi-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-dlbcl>
6. NICE, Minjuvi, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta883/resources/tafasitamab-with-lenalidomide-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-pdf-82613731938757>
7. SMC, Minjuvi, <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafasitamab-minjuvi-full-smc2522/>



Møtedato: 23.10 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 123 - 2023 ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase) - ny pris
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase) - ny pris.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) innføres til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).
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 01.12.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Oslo, 13.10. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase) - ny pris.

Notat

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

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

Dato: 13.10.2023

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_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase) - ny pris

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) innføres til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.12.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt pristilbud. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, har Legemiddelverket vurdert at det er hensiktsmessig at utredningen i sak *ID2022_124 pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)* forenkles. Chiesi har etter avtale med Legemiddelverket ikke levert inn dokumentasjon til en metodevurdering i bestillingen ID2022_124.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) har en nytte som overstiger risikoen ved Fabrys sykdom. Behandlingsprinsippet (enzymerstatning) er kjent fra før. Andre enzymerstatninger til samme indikasjon er tatt i bruk, og inngår i anbud. En eventuell innføring av pegunigalsidase alfa (Elfabrio) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til Fabrys sykdom.

Pågående anskaffelse, 2199b Fabry, inkluderer to andre enzymerstatningslegemidler til behandling av Fabry; Replagal (agalsidase alfa) og Fabrazyme (agalsidase beta), samt Galafold (miglastat). Det er nylig utlyst en ny anbudskonkurranse, 2399b Fabry, med planlagt oppstart 01.11.2023 og varighet 24 mnd.

I den aktuelle konkurransen vil (de øvrige) tilbudene bli sammenlignet og rangert mot hverandre, men spesialistgruppen har vurdert at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) foreløpig skal stå utenfor rangeringen. Enzymerstatningslegemidlene agalsidase alfa og agalsidase beta administreres som hjemmeinfusjon. Hjemmeadministrasjon er mulig for også for pegunigalsidase alfa (Elfabrio). Finansiering av de øvrige tre legemidlene i anskaffelsen ble overført til helseforetakene 01.02.2019, og de har ikke vært gjennom beslutningsprosess i Nye metoder.

Tidligere beslutning i Beslutningsforum 28.08.2023

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

Sykehusinnkjøp har etter videre forhandlinger utarbeidet et nytt prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Om Sykdommen

Fabrys sykdom er en arvelig sykdom som skyldes en genfeil i alfa-galaktosidase A (GLA)-genet som fører til fravær eller redusert aktivitet av et bestemt enzym som normalt bryter ned avfallsstoffer i cellene. Sykdommen utvikler seg langsomt over år før det oppstår alvorlige symptomer fra nervesystemet, hjerte og nyrer.

Fra [Legemiddelverkets notat](#)

Alvorlighet og prognosetap:

Ikke beregnet.

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas at eventuell innføring av pegunigalsidase alfa (Elfabrio) ved Fabrys sykdom ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemiddelverket har ikke anslått pasientantall som er aktuelle for behandlingen.

Behandling i norsk klinisk praksis

Følgende enzymerstatninger er tilgjengelige til behandling av Fabrys sykdom:

- Agalsidase alfa (Replagal)
- Agalsidase beta (Fabrazyme)

Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til Fabrys sykdom i eget legemiddelanbud (2399b).

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

Virkningsmekanisme

Enzymerstatning.

Dosering

1 mg/kg kroppsvekt én gang annenhver uke. Intravenøs infusjon.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er infusjonsrelaterte reaksjoner (6,3 %), overfølsomhet (5,6 %) og asteni (5,6 %).

EMA oppsummerer i EPAR at sikkerhetsprofilen er sammenlignbar for pegunigalsidase alfa (Elfabrio) og andre godkjente enzymerstatninger for Fabrys sykdom. EMA skriver også at studiedataene ikke gir grunnlag for å hevde at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) har noen fordeler sammenlignet med agalsidase beta når det gjelder immunogenisitet eller sikkerhetsprofil.

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for pegunigalsidase alfa (Elfabrio).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat

Effekt og sikkerhet av pegunigalsidase alfa (Elfabrio) er sammenlignet med agalsidase beta (Fabrazyme) i en dobbeltblindet fase 3 studie som inkluderte 78 voksne pasienter med Fabrys sykdom. Pasientene hadde fått behandling med agalsidase beta i minst 1 år, og hadde nedsatt nyrefunksjon. Begge legemidlene ble administrert 1 mg/kg hver annen uke ved intravenøs infusjon. Primært utfallsmål var årlig gjennomsnittlig endring i eGFR (ml/min/1.73 m² /år). Resultatene er vist i tabellen under. Glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) reduseres når pasientens nyrefunksjon blir dårligere.

	pegunigalsidase alfa (n=52)	agalsidase beta (n=25)
eGFR stigningstall (ml/min/1,73 m²/år):		
12 måneder LS gjennomsnitt (95 % KI)	-2,507 (-3,835; -1,180)	-1,748 (-3,585; 0,089)
24 måneder Median (95 % KI)	-2,514 (-3,788; -1,240)	-2.155 (-3,805; -0,505)

EMA konkluderer med at studiens størrelse og design gjør at det ikke kan vurderes om pegunigalsidase alfa (Elfabrio) er *non inferior* (ikke dårligere enn) agalsidase beta. EMA har lagt vekt på at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) er en pegylert form av det naturlige enzymet som mangler ved Fabrys sykdom, og at effekten av enzymerstatningsbehandling er veletablert ved denne sykdommen. Enzymmangelen ved Fabrys sykdom fører til opphopning av fettstoffet globotriaosylceramid (GB3), og i de kliniske studiene er det også vist signifikant reduksjon i GB3 i nyrer og blod ved behandling med pegunigalsidase alfa (Elfabrio).

Helseøkonomi

Pristilbud

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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom pegunigalsidase alfa (Elfabrio) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 23.10.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.12.2023, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Oppsummert

- Det eksisterer en anskaffelse for legemidler til behandling av Fabrys sykdom, hvor annen enzymerstatningsterapi for alfa-galaktosidasemangel inngår.
- Spesialistgruppa har i den nylig gjennomførte anskaffelsen 2399b Fabry foreløpig ikke ønsket at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) skal konkurranseutsettes i sammenligningsgruppe med de mer velkjente legemidlene agalsidase alfa og agalsidase beta.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen informasjon.
- Danmark: Prosess pågår (søknad mottatt)
- Skottland (SMC): Ingen informasjon.
- England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår. Forventet beslutning september 2023

Vedlegg og lenker:

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)_ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.09.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.10.2022 oppdatert 13.07.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	04.05.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	22.09.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	25.09.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	3 dager
Beslutning i Beslutningsforum	23.10.2023

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: 25.09.2023

ID2022_124: Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til behandling av Fabrys sykdom

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 12.07.2023, samt til prisnotat datert 02.08.2023 og til påfølgende beslutning i Beslutningsforum 28.08.2023:

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

Etter videre forhandlinger er det mottatt et nytt pristilbud for Elfabrio som presenteres her.

Godkjent indikasjon for Elfabrio (pegunigalsidase alfa):

Elfabrio er indisert for langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

Godkjent dosering: 1 mg/kg hver annen uke ved intravenøs infusjon.

Pågående anskaffelse, 2199b Fabry, inkluderer to andre enzymerstatningslegemidler til behandling av Fabry; Replagal (agalsidase alfa) og Fabrazyme (agalsidase beta), samt chaperone-behandlingen Galafold (miglastat).

Det er nylig utlyst en ny anbudskonkurranse, 2399b Fabry, med planlagt oppstart 01.11.2023 og varighet 24 mnd. I den aktuelle konkurransen vil (de øvrige) tilbudene bli sammenlignet og rangert mot hverandre, men spesialistgruppen har vurdert at pegunigalsidase alfa foreløpig skal stå utenfor rangeringen. Enzymerstatningslegemidlene agalsidase alfa og agalsidase beta administreres som hjemmeinfusjon. Hjemmeadministrasjon er mulig for også for pegunigalsidase alfa.

Finansiering av de øvrige legemidlene i anskaffelsen ble overført til helseforetakene 01.02.2019, og de har ikke vært gjennom beslutningsprosess i Nye metoder.



Det antas at eventuell innføring av pegunigalsidase alfa ved Fabry sykdom ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemiddelverket har ikke anslått pasientantall som er aktuelle for behandling av alfa-glukosidasemangel.

Pristilbud

Chiesi har 22.09.2023 etter ny prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Ikke publisert	Elfabrio inf.kons. 5 mg, 1 hgl	Ikke publisert	
055489	Elfabrio inf.kons. 20 mg, 1 hgl	21 025,30 NOK	
049386	Elfabrio inf.kons. 20 mg, 5 hgl	104 978,85 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP (uten svinn) og om lag 2 055 709 NOK med maks AUP (godkjent maksimalpris foreligger ikke for 5 mg pakningen p.t.). Årskostnaden er beregnet med dosering 1 mg/kg hver 2. uke i henhold til SPC. Det er tatt utgangspunkt i kroppsvekt 75 kg, og eksakt dosering (3x 20 mg + 3x 5 mg ved hver dosering). Månedskostnaden for Elfabrio er om lag [redacted] RHF-AUP beregnet på denne måten.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2022_124). Dette lå til grunn for negativ beslutning 28.08.2023:

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1*	02.08.2023	[redacted]	[redacted]

*Dosering 3x 20 mg + 3x 5 mg

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikke beregnet.

Kostnadene i tabellen under viser øvrige legemidler i Fabry anskaffelsen med dagens priser (2199b, gjeldende tom. 31.10.2023) og med priser som vil gjelde i 2 år fra 01.11.2023 (2399b). Årskostnadene er beregnet for kroppsvekt 75 kg.

Legemiddel	Årskostnad 2199b	Årskostnad 2399b	Dosering benyttet i beregning
Fabrazyme (agalsidase beta)	[redacted]	[redacted]	2x 35 mg + 1x 5 mg hver 2. uke
Replagal (agalsidase alfa)	[redacted]	[redacted]	17,5 mg hver 2. uke
Galafold (miglastat)	[redacted]	[redacted]	1 kapsel hver 2. dag

*Inkludert svinn

Legemiddel	Årskostnad 2199b	Årskostnad tilbud av 22.09.2023	Dosering benyttet i beregning
Elfabrio (pegunigalsidase alfa)	n.a.	[redacted]	3x 20 mg + 3x 5 mg hver 2. uke
Elfabrio (pegunigalsidase alfa)	n.a.	[redacted]	4x 20 mg hver 2. uke

*Inkludert svinn



Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for evt. innføring av pegunigalsidase alfa. Dersom legemiddelet innføres til tilbudt pris, [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom pegunigalsidase alfa blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 23.10.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.12.2023, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av pegunigalsidase alfa (Elfabrio) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Prosess pågår (søknad mottatt)¹.

Skottland (SMC): Ingen informasjon.

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår. Forventet beslutning 4. oktober 2023².

Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om pegunigalsidase alfa til Fabry sykdom basert på EPAR (European Public Assessment Report). Det foreligger ingen vurdering av kostnadseffektivitet. Det eksisterer en anskaffelse for legemidler til behandling av Fabry sykdom, hvor annen enzymerstatningsterapi for alfa-galaktosidasemangel inngår. Spesialistgruppa har i den nylig gjennomførte anskaffelsen 2399b Fabry foreløpig ikke ønsket at pegunigalsidase alfa skal konkurransesettes i sammenligningsgruppe med de mer velkjente legemidlene agalsidase alfa og agalsidase beta.. [REDACTED]

[REDACTED] Dersom pegunigalsidase alfa blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 23.10.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.12.2023, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

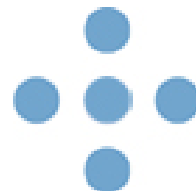
Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n.a.	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.08.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.09.2023	

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/pegunigalsidase-alfa-elfabrio-fabrys-sygdom>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10790>



Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	25.09.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	3 dager	



Møtedato: 23.10 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 124 - 2023 ID2019_050 Buprenorfin (Subutex depotinjeksjonsvæske) til substitusjons-behandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år - ny pris

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_050 Buprenorfin (Subutex depotinjeksjonsvæske) til substitusjons-behandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år - ny pris.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Subutex depotinjeksjonsvæske (buprenorfin depotinjeksjonsvæske) innføres til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Dersom buprenorfin (Subutex) besluttet innført i Beslutningsforum 23.10.2023, kan ny pris tre i kraft ved tidspunkt for neste LAR anbud med estimert avtaleoppstart tidligst 01.11.2025.

Oslo, 13.10. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

*Vedlegg: Notat ID2019_050 Buprenorfin (Subutex depotinjeksjonsvæske) til substitusjons-
behandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial
behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år – ny pris.*

Notat

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

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

Dato: 13.10.2023

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_050 Buprenorfin (Subutex depotinjeksjonsvæske) til substitusjons-behandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom \geq 16 år – ny pris

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Subutex depotinjeksjonsvæske (buprenorfin depotinjeksjonsvæske) innføres til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom \geq 16 år.

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

Dersom buprenorfin (Subutex) besluttet innført i Beslutningsforum 23.10.2023, kan ny pris tre i kraft ved tidspunkt for neste LAR anbud med estimert avtaleoppstart tidligst 01.11.2025.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av nytt pristilbud i henhold til tidligere behandling av saken i Beslutningsforum.

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har tidligere gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket oppsummerte effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader i henhold til bestilling *ID2019_050 Buprenorfin (Subutex, depotinjeksjonsvæske) til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom \geq 16 år*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tok utgangspunkt i dokumentasjon fra Indivior Europe LTD.

Metoden ID2019_050 har tidligere vært behandlet i Beslutningsforum for Nye Metoder 21.11.2022¹, og 23.01.2023² og 24.04.2023³. Ved siste behandling av denne metoden ble følgende beslutning fattet:

1. Subutex depotinjeksjonsvæske (buprenorfin depotinjeksjonsvæske) innføres ikke til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år.
2. Prisen for legemidlet er for høy. Det er ikke dokumentert eventuelle fordeler ved Subutex depotinjeksjonsvæske som kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør, og gi et konkret motbud.

Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandling og utarbeidet et nytt prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra sak 158-2022⁴

Om sykdommen

Opioidavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen på en u hensiktsmessig og ofte skadelig måte. Jevn tilførsel av opioider fører blant annet til toleranseøkning og abstinensreaksjoner, samt endring i hjernens motivasjonsbaner, stressregulering og en svekkelse av overordnet styring. Avhengighet utvikles etter bruk over tid, og blir ofte først erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare. Heroin er det foretrukne rusmidlet blant norske sprøytebrukere. Det antas at dødeligheten blant ubehandlede heroinbrukere er på rundt 2-5 % årlig. Heroinbrukere er ofte preget av omfattende somatisk og psykisk sykdom, med dårlig ernæringsstatus og tannhelse. Inntak av opioider med sprøyter medfører også en forhøyet risiko for alvorlige infeksjonssykdommer som hepatitt og i noen grad hiv-infeksjon.

Alvorlighet og prognosetap

Opioidavhengighet kan ha betydelig innvirkning på pasientens fysiske og mentale helse, og det er en betydelig fare for død knyttet til opioidoverdose, spesielt blant heroinbrukere. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Ved utgangen av 2021 var i alt 8198 pasienter under behandling for opioidavhengighet i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge, en økning på 99 pasienter i forhold til året før. Av disse mottok omtrent 1 200 (15 %) behandling med buprenorfin depotinjeksjonsvæske.

Behandling med buprenorfin (Subutex, depotinjeksjonsvæske)

Subutex sublingvaltablett fikk markedsføringstillatelse i 2000 og er allerede innført til bruk for samme indikasjon som denne metoden. Subutex (buprenorfin) depotinjeksjonsvæske fikk MT i august 2021. Et annet preparat, Buvidal, er også en depotinjeksjon med virkestoffet buprenorfin, men med andre styrker enn Subutex. Buvidal er tidligere metodevurdert og besluttet innført til bruk i Beslutningsforum 17.06.2019. Både Subutex og Buvidal skal administreres subkutant.

¹ [Nye metoder, protokoll 21.11.2022](#)

² [Nye metoder, protokoll 22.01.2023](#)

³ [Nye metoder, protokoll 24.04.2023](#)

⁴ [Beslutningsforum 21. november 2022 - offentlige sakspapirer.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Indikasjon

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling. Subutex depotinjeksjonsvæske er indisert til voksne og ungdom ≥ 16 år, som har akseptert frivillig behandling av sin opioidavhengighet.

Virkningsmekanisme

Buprenorfin (Subutex) er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved μ -reseptorene, som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider.

Dosering

Administrering av buprenorfin depotinjeksjonsvæske er begrenset til helsepersonell. Pasienter skal først gjennomgå induksjon og stabilisering ved oppstart med et buprenorfinholdig legemiddel, som gir tilsvarende 8-24 mg/dag av sublingval buprenorfin i minst 7 dager. Det anbefalte doseringsregimet av Subutex depotinjeksjonsvæske, etter induksjon med et buprenorfinholdig legemiddel, er to innledende månedlige doser på 300 mg etterfulgt av 100 mg en gang i måneden. Pasienter som er stabilisert på langtidsbehandling med sublingval buprenorfin (8-24 mg/dag), og der deres sykdomssymptomer er under kontroll, kan overføres direkte til Subutex depotinjeksjonsvæske.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med buprenorfin er relatert til abstinenssymptomer (f.eks. insomni, hodepine, kvalme og hyperhidrose), smerter og reaksjoner på injeksjonsstedet. For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for buprenorfin (Subutex).

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Medikamentell behandling av opioidavhengige består primært av behandling med substitusjonslegemidler, dvs. at rusmidlet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten. Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er en del av Tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB) i spesialisthelsetjenesten. Legemidlene som benyttes i LAR er i all hovedsak metadonmikstur og depotinjeksjonsvæske/ sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson. Siden 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang til langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin (Buvidal), som kan administreres ukentlig eller månedlig.

Plassering av buprenorfin (Subutex) (depotinjeksjonsvæske) i behandlingstilbudet

Valg av preparat antas å følge gjeldende LIS-anbud, den enkelte pasients behov og behandlende leges kliniske vurdering. Buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Buvidal) blir allerede brukt i behandlingen av opioidavhengighet. Selv om buprenorfin (Subutex) inneholder det samme aktive virkestoffet som Buvidal (buprenorfin depotinjeksjonsvæske), er preparatene tilgjengelige i ulike styrker og opptrapping av behandlingen er ulik. Den høyeste tilgjengelige styrken av Buvidal depotinjeksjon er 160 mg månedlig. Klinikeren som Legemiddelverket har konferert med har forklart at denne dosen ofte ikke er tilstrekkelig for pasienter som er stabilisert på høye doser sublingval buprenorfin (over 24 mg daglig) og at de kan risikere abstinenssymptomer i overgangsfasen mellom sublingval og depotformulering. Klinikeren forklarer videre at abstinenssymptomer kan ha en så destabiliserende effekt på livsmestring hos denne sårbare pasientgruppen og at det hersker usikkerhet om hvorvidt stabile og rusfrie pasienter som i dag bruker en høy vedlikeholdsdose sublingval buprenorfin kan anbefales å forsøke behandling med Buvidal depotinjeksjoner. De fortsetter i stedet heller på behandling med sublingvalformulering med de praktiske ulempene daglig dosering innebærer. Til forskjell fra Buvidal er Subutex kun tilgjengelig som månedlige injeksjoner og en høyere initieringsdose på 300 mg benyttes de to første månedene, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 100 mg. Selv om Buvidal er tilgjengelig i flere ulike doseringer som i større grad tilrettelegger for individuell tilpasning, mener klinikeren som Legemiddelverket har konferert med at initieringsregimet for Subutex, med en høyere induksjonsdose på 300 mg, kan føre til at behandling med månedlige depotinjeksjoner blir mer

aktuell for pasienter som i dag benytter høye doser sublingval buprenorfin og hvor risikoen for abstinenssymptomer gjør at de i dag ikke benytter Buvidal depotinjeksjoner. Pasienter som derimot bruker lavere doser enn 8 mg med sublingval buprenorfin, kan benytte seg av ukeinjesjoner med Buvidal i tilsvarende dose, noe som ikke er tilfellet for Subutex.

Effektdokumentasjon

I den kliniske studien som ligger til grunn for innvilgelsen av markedsføringstillatelse av Subutex er Subutex sammenlignet med placebo. Den pivotale kliniske studien er en 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 multisenterstudie hos behandlingssøkende pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet. I studien ble 504 pasienter randomisert til ett av følgende doseringsregimer: 300 mg 1 gang/måned i 6 måneder (300/300 mg, 201 forsøkspersoner), 300 mg 1 gang/måned i 2 måneder etterfulgt av 100 mg 1 gang/måned i 4 måneder (300/100 mg, 203 forsøkspersoner) eller subkutane injeksjoner av tilsvarende volum med placebo 1 gang/måned i 6 måneder (100 forsøkspersoner). Av de 504 randomiserte pasientene var det 64 % (129/201) av forsøkspersonene i 300/300 mg-gruppen og 62 % (125/203) av forsøkspersonene i 300/100 mg-gruppen som fullførte studien, sammenlignet med 34 % (34/100) av forsøkspersonene i placebogruppen. Effekt- og sikkerhetsresultater ble vurdert ved ukentlige kontroller. Studien oppfylte det primære endepunktet for mereffekt (superioritet) i forhold til placebo med hensyn til prosentandelen av pasienter som avholdt seg fra opioidbruk. Det finnes ingen klinisk relevant forskjell i effektresultatene mellom de to dosegruppene.

En langtids, åpen, multisenter, fase 3-studie ble gjennomført hos behandlingssøkende pasienter for å vurdere langtidssikkerhet og tolerabilitet av Subutex depotinjeksjonsvæske. Retensjonsraten etter 12 måneder var, samlet sett, 50,5 % for deltakere behandlet med Subutex depotinjeksjonsvæske i de randomiserte, dobbeltblinde og åpne studiene, og 69,3 % av deltakerne var avholdende ved slutten av 12 måneders behandling.

Til forskjell fra Subutex var innføringen av Buvidal basert på en dobbeltblindet, randomisert, kontrollerte fase III non inferiority-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av Buvidal depotinjeksjonsvæske med sublingval buprenorfin/nalokson. På bakgrunn av denne studien ble det konkludert med at behandling med buprenorfin depotinjeksjon var minst like god som den sublingvale formuleringen med hensyn til å forhindre misbruk av illegale rusmidler i inntil 24 uker. Siden Subutex er formulert med høyere styrke enn Buvidal og har et annet opptrappingsregime, kan man ikke ekstrapolere resultatene fra den kliniske dokumentasjonen for Buvidal til Subutex direkte, men siden Subutex har tilsvarende virkestoff og formulering som Buvidal har likevel resultatene for Buvidal større klinisk relevans enn sammenligningen av Subutex mot placebo.

Helseøkonomi

Pristilbud

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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Subutex inngår i 2313 LAR åpen anbuds konkurranse, og er vurdert som sammenlignbart med buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal). Pristilbudet inngitt innen tilbudsfrist var ikke tilstrekkelig for innføring i spesialisthelsetjenesten. Det nye pristilbudet innebærer justering av pris, og i hht til Retningslinjer for innføring av legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser, kan beslutningen tre i kraft ved tidspunkt for neste LAR anbud med estimert avtaleoppstart tidligst 01.11.2025.

Dersom buprenorfin (Subutex) besluttes innført i Beslutningsforum 23.10.2023, kan ny pris tre i kraft ved tidspunkt for neste LAR anbud med estimert avtaleoppstart tidligst år 2025 og senest år 2027.

Informasjon om refusjon av buprenorfin (Subutex) i andre land

- Sverige: Ingen informasjon
- Danmark: Ingen informasjon
- Skottland (SMC): Buvidal er innført med begrensninger, men ingen informasjon om buprenorfin (Subutex).
- England (NICE/NHS): Ingen informasjon.

Vedlegg og lenker:

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_050: Buprenorfin (Subutex, depotinjeksjonsvæske) til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom \geq 16 år – ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	22.03.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27.05.2019 (oppdatert 18.08.2022)
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	21.11.2022
Ny henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.04.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	08.09.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	09.10.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	169 dager hvorav 138 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 31 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	09.10.2023
Beslutning fjerde gang i Beslutningsforum for nye metoder	23.10.2023

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: 09. oktober 2023

ID2019_050: Buprenorfin (Subutex, depotinjeksjonsvæske) til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år

Bakgrunn

Det vises til prisnotat datert 06.03.2023 i samme sak.

Det vises til tidligere beslutninger i Beslutningsforum for Nye Metoder fra 21.11.2022, 23.01.2023 og 24.04.2023. Ved Beslutningsforums siste behandling av denne metoden ble følgende beslutning fattet:

1. Subutex depotinjeksjonsvæske (buprenorfin depotinjeksjonsvæske) innføres ikke til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år.
2. Prisen for legemidlet er for høy. Det er ikke dokumentert eventuelle fordeler ved Subutex depotinjeksjonsvæske som kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør og gi et konkret motbud.

Pristilbud

Indivior har 08.09.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
156335	Subutex depotinjeksjon, 100 mg, 1 ferdigfylt sprøyte	5 094,90 NOK	
396533	Subutex depotinjeksjon, 300 mg, 1 ferdigfylt sprøyte	5 094,90 NOK	



Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 59 988 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering (etter induksjon med et buprenorfinholdig legemiddel) to innledende månedlige doser på 300 mg etterfulgt av 100 mg en gang i måneden i henhold til SPC. Månedskostnaden for buprenorfin (Subutex) er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2019_050):

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	13.10.2022	[REDACTED]	[REDACTED]
2	09.12.2022	[REDACTED]	[REDACTED]
3	17.02.2023	[REDACTED]	[REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Det vises til Legemiddelverkets rapport 13.09.2022.

Gjeldende avtalepriser etter Åpen anbudskonkurranse LIS 2013 LAR om levering av legemidler til behandling av opioidavhengighet (LAR), gir følgende kostnader knyttet til behandling med buprenorfin – prisene er inkludert mva. Kostnader til administrasjon/overvåking er ikke medregnet og kommer i tillegg, for de to depotinjeksjonene som gis subkutant månedlig vil de trolig være på om lag samme nivå.

LAR spesialistgruppe legger i sine anbefalinger LIS2013 til grunn følgende doseringer:

- Buprenorfin monopreparat: 16 mg/dag
- Buvidal depotinjeksjon: 96 mg/mnd

Sykehusinnkjøp har i tillegg belyst høyere doseringer av komparator:

Behandling	Kostnad (LIS-AUP) pr år inkl mva	Kostnad beregnet ved doseringen:
Buprenorfin sublingvaltablett	[REDACTED]	16 mg (2 tabl x 8 mg daglig)
		24 mg (3 tabl x 8 mg daglig)
		32 mg (4 tabl x 8 mg daglig)
Buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal)	[REDACTED]	96 mg månedlig
		160 mg månedlig

Årskostnaden ved månedlig behandling med buprenorfin depotinjeksjon (Subutex) med tilbudt pris er [REDACTED] NOK.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Subutex inngår i 2313 LAR åpen anbudskonkurranse, og er vurdert som sammenlignbart med buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal). Pristilbudet inngitt innen tilbudsfrist var ikke tilstrekkelig for innføring i spesialisthelsetjenesten. Det nye pristilbudet innebærer justering av pris, og i hht til Retningslinjer for innføring av legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser, kan beslutningen tre i kraft ved tidspunkt for neste LAR anbud med estimert avtaleoppstart tidligst år 01.11.2025.



Dersom buprenorfin (Subutex) besluttes innført i Beslutningsforum 23.10.2023, kan ny pris tre i kraft ved tidspunkt for neste LAR anbud med estimert avtaleoppstart tidligst år 2025 og senest år 2027.

Informasjon om refusjon av buprenorfin (Subutex) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Ingen informasjon

Skottland (SMC): Buvidal er innført med begrensninger (1), men ingen informasjon om buprenorfin (Subutex).

England (NICE/NHS): Ingen informasjon.

Oppsummering

Indivior har levert et nytt pristilbud [REDACTED]

Buprenorfin (Subutex) vil ikke inngå i kommende 2313 LAR anbud med oppstart 01.11.2023. Dersom buprenorfin (Subutex) besluttes innført i Beslutningsforum 23.10.2023, kan ny pris tre i kraft ved tidspunkt for neste LAR anbud med estimert avtaleoppstart tidligst 01.11.2025.

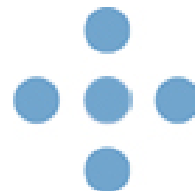
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	24.04.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.04.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	08.09.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.10.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	169 dager hvorav 138 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 31 dager.	

Kilder:

- <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/buprenorphine-buvidal-full-smc2169/>



Møtedato: 23.10 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 125 - 2023 Eventuelt