



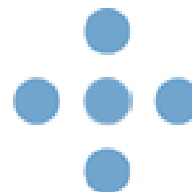
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 26.10 2020

Kl.: 09.30 – 11.00

Sted: Grev Wedels plass 5, Oslo



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

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

Deres ref.

Vår ref.:
20/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 16. oktober 2020

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. oktober 2020 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 26. oktober 2020 klokka 09:30
Møtested: Grev Wedels plass 5

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

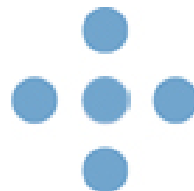
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller mail Beslutningsforum@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

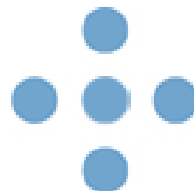
Sak 092–2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 26. oktober 2020.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 092-2020	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 093-2020	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 21. september 2020
Sak 094-2020	ID2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)
Sak 095-2020	ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX), til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er).
Sak 096-2020	ID2020_051 Natriumzirkoniumsilkosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt
Sak 097-2020	ID2019_069 Buprenorfin / nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengighet
Sak 098-2020	ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin, og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel, ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft
Sak 099-2020	ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1
Sak 100-2020	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder
Sak 101-2020	Eventuelt

Oslo, 16. oktober 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 093– 2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. september 2020

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 21. september 2020 til godkjenning.

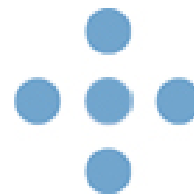
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. september 2020 godkjennes.

Oslo, 16. oktober 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. september 2020



Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2020/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 16.10.2020

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	21. september 2020 klokka 09:30
Møtested:	Grev Wedels plass 5; Oslo

Tilstede

Navn:	
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Cecilie Daae	adm. direktør, Helse Nord RHF
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
<i>Observatør:</i>	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
<i>Sekretariatet:</i>	
Ellen Nilsen	Spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF
Nina Cecilie Olkvam	Kommunikasjonsrådgiver, Helse Sør-Øst RHF
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik A. Sandbu	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	Statens Legemiddelverk
Hanne Husom Haukland	Medisinsk rådgiver, Helse Nord RHF

Forfall

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

Sak 082-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 083-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 31. august 2020

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 31. august 2020 godkjennes.

Sak 084-2020 ID2017_031 Telotristat (Xermelo) til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom

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. Telotristat (Xermelo) innføres ikke til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom.
2. Det er dokumentert effekt av legemiddelet, men effekten over tid er usikker og prisen er for høy.

Sak 085-2020 ID2019_120 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

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. Sekukinumab (Cosentyx) kan innføres til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

Sak 086-2020 ID2019_101 Ozanimod (Zeposia) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS)

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. Ozanimod (Zeposia) kan innføres til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. oktober 2020, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Sak 087-2020 ID2013_033 Ruksolitinib (Jakavi) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose

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. Ruksolitinib (Jakavi) kan innføres til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15. oktober 2020, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Sak 088-2020 ID2015_019 Bevacizumab til avansert livmorhalskreft og ved tilbakefall av livmorhalskreft

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. Bevacizumab kan innføres til behandling av avansert livmorhalskreft og ved tilbakefall av livmorhalskreft.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Beslutningen betinger bruk av rimeligste alternativ av bevacizumab. Denne behandlingen kan tas i bruk fra 1. oktober 2020, da prisavtalen for bevacizumab gjelder fra denne dato.

Sak 089-2020 ID2018_031 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft

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) i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin kan innføres til behandling av ikke-småcellet lungekreft som har EGFR-mutasjon eller er ALK-positiv som ikke lenger har nytte av målrettet behandling.
2. Det forutsetter at prisene er lik eller lavere enn de prisene som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Beslutningen betinger bruk av rimeligste alternativ av bevacizumab. Denne behandlingen kan tas i bruk fra 1. oktober 2020, da prisavtalen for bevacizumab gjelder fra denne dato.

Sak 090-2020 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:

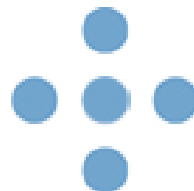
Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 11. september 2020 tas til orientering.

Sak 091-2020 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Godkjent av Cathrine M. Lofthus
i etterkant av møtet i
Beslutningsforum for nye metoder,
den 21. september 2020

Cathrine M. Lofthus
Administrerende direktør
Helse Sør-Øst RHF



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 094– 2020 ID2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)

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_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en 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. Brolucizumab (Beovu) innføres ikke til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).
2. Det er påvist økt forekomst av enkelte bivirkninger ved bruk av dette legemiddelet. Prisen er for høy.
3. Det er ikke noe som tilsier at kostnadene ved brolucizumab (Beovu) kan være høyere enn kostnadene ved andre legemidler som er godkjent til behandling av denne tilstand.

Oslo, 16.10. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 16.10.2020

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_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at brolucizumab (Beovu) ikke innføres til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).

Det er påvist økt forekomst av enkelte bivirkninger ved bruk av dette legemiddelet. Prisen er for høy.

Det er ikke noe som tilsier at kostnadene ved Beovu kan være høyere enn kostnadene ved andre legemidler som er godkjent til behandling av denne tilstand.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), «våt AMD», hos voksne*. Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader sammenlignet med aflibercept (Eylea) injeksjoner. Oppsummeringen tar utgangspunkt i godkjent preparatomtale og dokumentasjon sendt inn av Novartis, inkludert en kostnadsminimeringsanalyse der kostnadene ved behandling med brolizumab sammenlignes med behandling med aflibercept. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

AMD er den hyppigste årsaken til synstap hos eldre i vestlige land, og kan føre til alvorlig synstap med stort sosialt handikap. Tørr AMD utgjør omtrent 90 % av all AMD og våt AMD omtrent 10 %.

Alder er den faktor som har størst betydning for utvikling og progresjon av AMD. En annen viktig risikofaktor er sigarett røyking, som gir tre-fire ganger økt risiko. Våt AMD kjennetegnes av

nydannede/neovaskulære kar i choroidea eller retina som fører til tap av sentralsynet, ofte kombinert med metamorfopsier (synsforstyrrelser). Symptomene kan oppstå relativt akutt, særlig ved klassisk choroidal neovaskularisering (CNV). Ved okkult CNV kan synsreduksjonen utvikle seg langsommere.

Det finnes per i dag ikke noe pasientregister for aldersrelatert makuladegenerasjon i Norge.

Prevalensen er sterkt aldersavhengig. The European Eye Study anga en prevalens for våt AMD på 2,3 % i aldersgruppen over 65 år, mens The Tromsø Eye Study anga en prevalens på 2,5 % for samme aldersgruppe. På bakgrunn av disse prevalenstillene kan det antas at mellom 21 500 og 23 500 personer har våt AMD i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Novartis dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-nytte analyse (CUA). Novartis har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevant komparator i en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgraden av våt AMD i denne metodevurderingen.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er estimert at om lag 19600 pasienter i 2019 mottok anti-VEGF¹ injeksjoner til behandling av våt AMD. Det er estimert at antall pasienter aktuelle for denne typen behandling vil øke med 2,5 % årlig i løpet av de neste årene.

Behandling av våt AMD

Behandling med brolicizumab

Indikasjon

Brolicizumab er indisert til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).

Virkningsmekanisme

Brolicizumab er et humanisert monoklonalt enkeltkjedet Fv (SCFV)-antistoff-fragment med en molekylvekt på ~ 26 kDa. Økt signalering via signalveien til vaskulær endotelial

¹ VEGF – Vaskulær endotelial vekstfaktor

vekstfaktor A (VEGF-A) er forbundet med patologisk okulær angiogenese og netthinneødem. Brolucizumab bindes med høy affinitet til VEGF-A-isoformer (f.eks, VEGF110, VEGF121 og VEGF165) og hindrer derved binding av VEGF-A til reseptorene VEGFR-1 og VEGFR-2. Ved å hemme VEGF-A-binding undertrykker brolucizumab proliferasjonen av endotelceller og reduserer derved patologisk neovaskularisering og vaskulær permeabilitet.

Dosering

Anbefalt dosering er 6 mg brolucizumab (0,05 ml oppløsning) administrert ved intravitreal injeksjon hver fjerde uke (månedlig) for de første 3 dosene. Legen kan deretter fastsette individuelle behandlingsintervaller basert på sykdomsaktivitet («treat-and-extend» doseringsregime), som blir vurdert på bakgrunn av synsskarphet og/eller anatomiske parametere. Det anbefales å gjøre en vurdering av sykdomsaktivitet 16 uker (fire måneder) etter behandlingsstart. Hos pasienter uten sykdomsaktivitet bør behandling hver 12. uke (hver tredje måned) vurderes. Hos pasienter med sykdomsaktivitet bør behandling hver åttende uke (hver andre måned) vurderes. Legen kan videre fastsette individuelle behandlingsintervaller på bakgrunn av sykdomsaktivitet. Dersom resultater fra undersøkelser av syn og anatomi viser at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, skal brolucizumab seponeres.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene er nedsatt synsskarphet (7,3 %), katarakt (7,0 %), konjunktival blødning (6,3 %) og flytere i glasslegemet (5,1 %). De mest alvorlige bivirkningene er blindhet (0,8 %), endoftalmitt (0,7 %), retinal arterieokklusjon (0,8 %) og netthinnelesning (0,7 %).

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil, henvises det til preparatomtalen.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Våt AMD behandles med intravitreale injeksjoner med VEGF-hemmer, dvs. monoklonale antistoff mot alle VEGF-A isoformer. I Norge tilbys injeksjoner med VEGF-hemmere for våt AMD ved alle landets øyeavdelinger samt private klinikker med RHF-avtale. Prosedyrene varierer noe fra sted til sted da det ikke finnes nasjonale faglige retningslinjer for diagnostisering, forebygging og behandling av våt AMD. Individualisert, pro-aktiv behandling, «treat-and-extend», er i dag den mest brukte behandlingsstrategien.

Det finnes fire kommersielt tilgjengelige VEGF-hemmere i Norge –bevacizumab («off label»), ranizumab, aflibercept og brolucizumab. Ingen store, randomiserte multisenterstudier (CATT, IVAN, LUCAS, VIEW) har vist forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom bevacizumab/ranibizumab/aflibercept. Det er vist forskjeller i virketid, og mindre anatomiske forskjeller som kan observeres ved undersøkelse av øyenbunnen. Grunnet betydelig lavere pris bør bevacizumab vurderes som førstevalg, etter informert samtykke fra pasienten. Ved utilfredsstillende respons på bevacizumab bør skifte av VEGF-hemmer vurderes.

Komparator

Basert på avsnittene over og innspill fra kliniker mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er aflibercept.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet av Beovu til behandling av våt AMD er vist i to pivotale fase III, multisenter, internasjonale, head-to-head studier med Eylea (aflibercept) som komparator: HAWK og HARRIER. Begge studiene oppnådde sitt primære endepunkt om non-inferiority sammenlignet med Eylea med hensyn til endring i synsskarphet fra baseline til uke 48. Ettersom Beovu fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) basert på kliniske studier som bekreftet noninferiority mot Eylea, mener Legemiddelverket at det via MT-prosessen er stadfestet at effekt av Beovu ikke er dårligere enn Eylea. Sikkerhetsprofilen er også sammenlignbar mellom intervensjon og komparator; med unntak av bivirkninger relatert til intraokulær betennelse, retinal vaskulitt og retinal arterieokklusjon som kan være noe høyere for Beovu. Legemiddelverket har derfor ikke gjort noen videre utredning av relativ effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener at effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Brolucizumab fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) i EMA i februar 2020. Hovedgrunnlaget for innvilgelse av MT var to dobbeltblindete, randomiserte, kontrollerte, multisenter fase III non-inferiority studier: HAWK og HARRIER, hvor effekt og sikkerhet av brolucizumab ble sammenlignet med aflibercept hos pasienter med våt AMD som ikke har mottatt anti-VEGF behandling tidligere. Novartis har sendt inn dokumentasjon fra disse studiene, samt en dobbeltblindet, randomisert, multisenter fase II studie: OSPRAY, og en prospektiv, randomisert, kontrollert, multisenter fase I/II studie: SEE. OSPRAY sammenlignet effekt og sikkerhet av brolucizumab med aflibercept hos pasienter med våt AMD, mens SEE sammenlignet effekt og sikkerhet av ulike doser med brolucizumab med ranibizumab hos pasienter med våt AMD. Legemiddelverket anser HAWK og HARRIER som de mest relevante studiene for denne metodevurderingen. De andre studiene (OSPRAY og SEE) omtales ikke ytterligere.

Novartis har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere nylig publiserte epidemiologiske og kliniske studier som inneholder epidemiologiske data, informasjon om sykdomsforløp, og effekt og sikkerhet av behandlinger mot våt AMD. Legemiddelverket mener at HAWK og HARRIER er tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen. Legemiddelverket har ikke validert og vurdert innsendte systematiske litteratursøk. For nærmere omtale av studiene, *se metodevurderingsrapporten side 12-17*.

Bivirkninger observert i de omtalte studier

Både i HAWK og HARRIER ble det observert at sikkerhetsprofilen til brolucizumab generelt samsvarte med den kjente bivirkningsprofilen til aflibercept, med unntak av en noe høyere insidens av intraokulær betennelse blant pasientene i intervensjonsarmen. I HAWK-studien opplevde 4,7 % (17 pasienter) i brolucizumab 3 mg armen og 5,8 % (21 pasienter) i brolucizumab 6 mg armen intraokulær betennelse sammenlignet med 0,6 % (2 pasienter) i aflibercept 2 mg armen. I HARRIER-studien opplevde 3,0 % (11 pasienter) i brolucizumab 6 mg armen intraokulær betennelse sammenlignet med 1,4 % (5 pasienter) i aflibercept 2 mg armen. Majoriteten av tilfellene ble klassifisert som enten milde eller moderate (HAWK: 96,2 %; HARRIER: 86,7 %) og ble behandlet uten følgetilstander (HAWK: 80,8 %; HARRIER: 86,7 %). Ingen uventede bivirkninger ble observert.

Novartis har i tillegg levert ny sikkerhetsinformasjon underveis i metodevurderingen basert på spontane bivirkningsmeldinger fra USA mottatt til og med 20. mars 2020 om tilfeller av retinal vaskulitt (22 tilfeller), retinal arterieokklusjon (18 tilfeller) og alvorlig synstap (24 tilfeller). På dette tidspunktet var det blitt administrert ca. 68 500

intravitreale injeksjoner med brolucizumab etter at markedsføringstillatelse ble godkjent. Novartis har samlet inn data relatert til bivirkningsmeldingene og etablert en ekstern sikkerhetskomité som har gjennomgått tilgjengelige radiografiske og kliniske data. På bakgrunn av den medisinske vurderingsrapporten har Novartis konkludert at det ikke er nødvendig å trekke tilbake markedsføringstillatelsen da nytte/risiko-profilen fremdeles er positiv, men opplyser at det vil komme endringer i preparatomtalens sikkerhetsinformasjon.

Oppsummering av effekt og sikkerhet

Ettersom MT for brolucizumab er godkjent hovedsakelig på bakgrunn av to non-inferiority studier mot aflibercept, mener Legemiddelverket det allerede er stadfestet at effekten av brolucizumab ikke er dårligere enn aflibercept. For utfyllende informasjon om det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for behandling med brolucizumab henvises det til den offentlige utredningsrapporten fra EMA. Med unntak av høyere insidens av intraokulær betennelse blant pasienter på brolucizumab i både HAWK og HARRIER, samt spontant rapporterte tilfeller av retinal vaskulitt og retinal arterieokklusjon som kan føre til alvorlig synstap/blindhet, anser Legemiddelverket at sikkerhetsprofilen til brolucizumab generelt samsvarer med sikkerhetsprofilen til aflibercept. Legemiddelverket bemerker også at begge legemidlene har et doseringsregime som til en viss grad er basert på at behandlende lege gjør individuelle vurderinger av effekt, for deretter å fastsette individuelle behandlingsintervaller basert på sykdomsaktivitet («treat-and-extend» doseringsregime), *se kapittel 1.4 i rapporten*. Dette gir mulighet for at eventuelle variasjoner i effekt mellom de to legemidlene kan utjevnes ved individuelt tilpassede administrasjonsintervaller.

Plassering av brolucizumab i behandlingstilbudet

Det foreligger på det nåværende tidspunkt ingen anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av våt AMD. Hvert helseforetak avgjør selv hvilke behandlinger de ønsker å kjøpe inn. Til tross for en høyere insidens av intraokulær betennelse blant pasienter i intervensjonsarmen i både HAWK og HARRIER og spontane bivirkningsmeldinger fra USA om alvorlige bivirkninger, mener Legemiddelverket det er stadfestet at effekt av brolucizumab ikke er dårligere enn aflibercept. Kliniker fremhever at det gjenstår noe usikkerhet rundt sikkerhetsprofilen for brolucizumab, men at en eventuell innføring av metoden ved norske sykehus først og fremst vil fortrenge bruken av aflibercept.

Kostnader

Novartis har levert en kostnadsminimeringsanalyse som sammenligner antatt ressursbruk ved behandling med brolucizumab med aflibercept hos voksne pasienter 50 år eller eldre med våt AMD som ikke har mottatt anti-VEGF behandling tidligere. Analysen er basert på samlede data fra HAWK og HARRIER. I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket ikke validert eller godtatt innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Novartis har også levert en analyse av budsjettkonsekvens. Til forskjell fra den innsendte helseøkonomiske analysen, er analysen av budsjettkonsekvens basert på data fra en nettverksmetaanalyse (NMA). I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket ikke validert eller godtatt innsendt analyse av budsjettkonsekvens. Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne

metodevurderingen ettersom LIS har planer om å opprette en egen anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av våt AMD.

For oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av brolucizumab til behandling av pasienter med våt AMD vises det til separat notat fra Sykehusinnkjøp, Divisjon legemidler.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har mottatt flere tilbud fra leverandør, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 11. september 2020*. Siste tilbud ble gitt 28.8.2020, se nedenfor:

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	LIS-AIP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
113179	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte, 120 mg/ml, 0,17 ml, NO: 1 sprøyte	6019		

Med utgangspunkt i tilbudt LIS-AUP vil det gi følgende resultat med utgangspunkt i dosering hentet fra SPC (legger til grunn oppstartsdose på 1 dose hver fjerde uke og deretter hver 8.-12. uke):

Månedskostnad: [REDACTED]

Årskostnad: [REDACTED]

Til sammenligning vil det likeverdige legemiddelet Eylea ha følgende kostnader med utgangspunkt i dosering hentet fra SPC (oppstartsdose på 1 dose hver måned de første tre månedene og deretter hver 8.-12. uke):

Månedskostnad: [REDACTED]

Årskostnad: [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikke vurdert for dette legemiddelet. Siden det ikke foreligger en IKER i saken, har LIS gjort økonomiske vurderinger på grunnlag av tilbudet fra firmaet. Slik LIS ser på saken er det [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Til slutt kan det nevnes at alt annet likt, men hvor en flytter pasientpopulasjonen over til Beovu fra Eylea, ville det isolert sett ha ført til [REDACTED]

[REDACTED]. Dette med utgangspunkt i at det utføres cirka [REDACTED] i norske sykehus for

legemiddelklassen og [REDACTED]

Betydning for framtidig anskaffelse

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Legemiddelet er vurdert som faglig likeverdig med hensyn til effekt og sikkerhet med komparator, Eylea.

Anbefalinger om behandling i andre land

I Sverige er denne metoden under vurdering.

[https://janusinfo.se/download/18.185dfea217042689a76c4b6c/1582282445795/Beovu-\(brolucizumab\)-avvakta-200221.pdf](https://janusinfo.se/download/18.185dfea217042689a76c4b6c/1582282445795/Beovu-(brolucizumab)-avvakta-200221.pdf)

I Danmark anbefaler Medicinrådet ikke brolucizumab til pasienter med våt aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD).

https://medicinraadet.dk/media/fminruja/medicinr%C3%A5dets_anbefaling_vedr-brolucizumab_til_v%C3%A5d_aldersrelateret_makuladegeneration_-_vers-1-0-adlegacy.pdf

I Storbritannia er denne vurderingen satt på vent, da den ikke er definert som terapeutisk kritisk. Det er ikke kjent når vurderingen vil tas opp igjen, men informasjon vil bli oppdatert når den er tilgjengelig.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Våt makuladegenerasjon er ved siden av katarakt den viktigste årsaken til nedsatt syn hos eldre. Cirka 21500-23500 pasienter er hvert år aktuelle for behandling av dette i Norge.

Det finnes fire kommersielt tilgjengelige VEGF-hemmere i Norge; bevacizumab, som brukes «off-label», ranizumab, aflibercept og brolucizumab. Legemiddelverket har stadfestet at effekten av brolucizumab ikke er dårligere enn aflibercept.

Det er påvist høyere insidens av intraokulær betennelse ved bruk av Beovu enn ved bruk av Eylea. Eventuelle ekstra kontroller for å følge med på mulige bivirkninger ved bruk av Beovu vil medføre ytterligere økte kostnader. Det er ikke noe som tilsier at kostnadene ved Beovu kan være høyere enn kostnadene ved andre legemidler som er godkjent til behandling av denne tilstanden. Fagdirektørene anbefaler at brolucizumab (Beovu) ikke innføres til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).

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

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

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. [Logg metodevurdering](#)
3. [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 11. september 2020](#)
4. [Lenke til rapport:](#)
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_088_Brolucizumab Beovu AMD metodevurdering kun%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_088_Brolucizumab_Beovu_AMD_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf)

NYE METODER

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

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

Oslo 18. september 2020

Sak til beslutning: ID2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), "våt AMD", hos voksne.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), "våt AMD", hos voksne.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 18.09.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

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

ID 2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.08.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	21.10.2019
Kontakt med produsent opprettet	09.10.2019
Dokumentasjon mottatt	31.01.2020
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	05.05.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	16.03.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	31.08.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	18.09.2020
Dato mottatt i RHF-ene	18.09.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	28.08.2020
Dato for prisnotat	11.09.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

ID 2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	213 dager, hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 213 dager.

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

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Frå: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 11. september 2020

Ikkje til offentleg innsyn, jamfør forvaltningsloven (fvl.) § 13, 1. ledd

ID2019_088: Brolucizumab (Beovu). Behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), "våt AMD", hos voksne

Bakgrunn

Beovu (brolucizumab) vart meldt inn til systemet for Nye metoder den 15.08.19 og Bestillerforum fatta avgjerd den 21.10.19 om å gjennomføre ei forenkla vurdering av lækjemiddelet hjå Statens legemiddelverk (Legemiddelverket). Rapporten frå Legemiddelverket vart oversend til Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, avdeling Nye metoder (LIS) den 24.07.20.

Legemiddelverket sin rapport er som nemnd ei forenkla vurdering. Dei har teke utgangspunkt i Eylea (Aflibercept) som komparator. Som det går fram av rapporten er Beovu og Eylea vurdert å vere likeverdig når det gjeld effekt og tryggleik. Dette stadfestar òg norske ekspertar innan medisinske- og kirurgiske retinasjukdomar. Når det er sagt må ein nemne at det er rapportert til dels alvorlege biverknadar for Beovu (karokklusjon, inflammasjon), men at dette ikkje er tilstrekkeleg kartlagt i skrivande stund. Ein lyt difor ta eit atterhald om at det kan kome nye opplysningar som endrar vurderinga om likeverd knytt til biverknadar. Ein ventar ein studie tidleg 2021 som vil adressere m.a. spørsmålet om biverknadar. [REDACTED]

Sykehusinnkjøp har fått fleire tilbod frå leverandør. Det siste vart inngjeve [REDACTED] med fylgjande prisar:

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	LIS-AIP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
113179	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte, 120 mg/ml, 0,17 ml, NO: 1 sprøyte	6019	[REDACTED]	[REDACTED]

Med utgangspunkt i tilbydde LIS-AUP vil det gje fylgjande resultat med utgangspunkt i dosering henta frå SPC (legg til grunn oppstartsdose på 1 dose kvar fjerde veke og deretter kvar 8.-12. veke):

Månadskostnad: [REDACTED]

Årskostnad: [REDACTED]



Til samanlikning vil det likeverdige lækjemiddelet Eylea ha fylgjande kostnadar med utgangspunkt i dosering henta frå SPC (oppstartsdose på 1 dose kvar månad dei fyrste tre månadane og deretter kvar 8.-12. veke):

Månadskostnad: [REDACTED]

Årskostnad: [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikkje vurdert for dette legemiddelet. Sidan det ikkje ligg føre ein IKER i saka har LIS gjort økonomiske vurderingar på grunnlag av tilbodet frå firmaet. Slik LIS ser på saka er det [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Budsjettkonsekvensar

Til slutt kan ein nemne at alt anna likt, men kor ein flyttar pasientpopulasjonen over til Beovu frå Eylea, ville det isolert sett ha ført til [REDACTED]

[REDACTED]. Dette med utgangspunkt i at det vert utført omkring [REDACTED]
[REDACTED] i norske sjukehus for legemiddelklassa og [REDACTED]
[REDACTED]

Betydning for framtidig anskaffing

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	24-07-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	04.08.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	28-08-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	11-09-2020	
Saksbehandlingstid:	49 dager hvorav 24 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 25 dager.	

Oppsummering

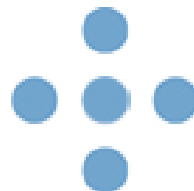
Legemiddelet er vurdert som fagleg likeverdig med omsyn til effekt og tryggleik med komparator, Eylea. [REDACTED]

[REDACTED]



Asbjørn Mack
Fagsjef

Richard Andre Våge
Medisinsk rådgjevar



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 095- 2020 ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er).

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_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en 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. Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er).

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

Oslo, 16.10. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 16.10.2020

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

ID 2020_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er).

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er).

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

Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering av legemiddelet filgotinib (Jyseleca). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Jyseleca i henhold til

bestilling ID2020_005: *Filgotinib - behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA)*, og godkjent preparatomtale. Bestillingen er senere oppdatert i tråd med endelig godkjent indikasjon.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk autoimmun sykdom som primært angriper ledd i hender og føtter. RA er en systemsykdom som kan ramme hele kroppen, også utenfor leddene, inkludert hjerte, lunger og øyne ved avansert sykdom.

Sykdommen karakteriseres ved hevelse, ømhet og stivhet i ledd grunnet inflammasjon i leddkapselen, og etterhvert destruksjon av ledd. I tidlige faser av sykdommen vil grad av inflammasjon være bestemmende for leddsymptomer og funksjonsproblemer, i senere faser vil også leddskader være viktig. RA er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet. Risikofaktorer for utvikling av RA er genetisk predisposisjon og røyking.

Alvorlighet og prognosetap

Dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, uten noen analyse av kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Prevalensen av RA i den industrialiserte verden er på 0,5-1 %. Det tilsvarer ca. 25 000 – 50 000 rammede personer i Norge. RA kan ramme i alle aldre, men insidensen er høyest i aldersgruppen 45 og 65 år og er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn. Ifølge årsrapport for 2018 fra *Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt)* ble 294 RA-pasienter behandlet med et målrettet syntetisk DMARD (tsDMARD) i 2018, hvorav 131 (45 %) brukte tofacitinib og 163 (55 %) brukte baricitinib.

Behandling av revmatoid artritt

Behandling med filgotinib

Indikasjon

Jyseleca er indisert for behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne

pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere

sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Jyseleca kan brukes som

monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX).

Virkningsmekanisme

Filgotinib er en ny Janus kinase (JAK)-hemmer selektiv for JAK1 som virker ved å hindre aktivering av intracellulære signalveier involvert i inflammasjon ved RA.

Dosering

Filgotinib er formulert som tabletter. Anbefalt dose av filgotinib for voksne pasienter med

revmatoid artritt er 200 mg én gang daglig. En startdose på 100 mg én gang daglig er anbefalt for

pasienter over 75 år.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert i fase III-studier for filgotinib var infeksjoner, inkludert øvre luftveisinfeksjoner og nasofaryngitt. Bivirkninger av interesse, som MACE (major adverse cardiovascular events), herpes zoster-virusinfeksjoner, dype venetromboser og lungeembolier, er rapportert med lav frekvens ($\leq 0,6\%$).

For utfyllende informasjon om filgotinib, se godkjent preparatomtale for Jyseleca.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Legeforeningen har utarbeidet *Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge*. Behandlingsmålet er vedvarende remisjon, eller lav sykdomsaktivitet dersom det ikke er realistisk å oppnå remisjon. Den norske prosedyren tar utgangspunkt i EULAR¹ sine behandlingsanbefalinger for RA fra 2016, ACR² sine anbefalinger for RA fra 2015 og Treat-to-Target (T2T)-initiativet. I tillegg er det i stor grad tatt hensyn til norsk klinisk praksis, og nasjonal erfaring med behandlingsstrategi basert på T2T.

Respons og behandlingsopplegg evalueres jevnlig (en-tre måneder) til forhåndsbestemt behandlingsmål er nådd. Remisjon bør oppnås innen seks måneder etter igangsatt behandling. Dersom det ikke er bedring etter tre måneder, er det lite sannsynlig at remisjon kan oppnås ved seks måneder, og behandlingen skal justeres eller endres.

Prosedyren angir at førstevalg av medikamentell behandling av RA er Conventional Synthetic Disease Modifying Drugs (csDMARDs), som for eksempel metotreksat, leflunomid, sulfasalazin eller hydroksyklorokin. Metotreksat er førstevalg. Samtidig som start med csDMARD gis en kortvarig prednisolonkur fram til forventet effekt av csDMARD (seks-åtte uker).

Dersom det ikke er oppnådd moderat/god respons eller remisjon innen tre måneder fra oppstart med csDMARD, byttes eller legges det til csDMARD. Ved prognostisk dårlige markører eller objektive tegn til vedvarende sykdomsaktivitet/inflammasjon legges det til biologisk DMARD (bDMARD) eller targeted synthetic DMARD (tsDMARD) etter tre måneder. Dersom det ikke er oppnådd remisjon innen seks måneder fra oppstart med csDMARD, men det foreligger objektive tegn til vedvarende inflammasjon, skal bDMARD eller tsDMARD legges til.

Eksempler på bDMARDs er ulike TNF- α -hemmere, interleukin-hemmere, T-celle kostimulasjonshemmer eller monoklonalt antistoff. Eksempler på tsDMARDs er JAK-hemmere f.eks. baricitinib, tofacitinib og upadacitinib som er tilgjengelige på det norske markedet.

bDMARDs og tsDMARDs er vurdert å ha tilsvarende effekt og bivirkningsprofil ved behandling av RA. På bakgrunn av dette er det i Norge anbud på disse legemidlene, LIS-TNF/BIO-anbudet, hvor det billigste legemiddelet i dette anbudet anbefales som førstevalg hos nye pasienter.

¹ EULAR – European League Against Rheumatism

² ACR – American College of Rheumatology

For mer detaljerte beskrivelser av vurderinger av behandlingseffekt, se metodevurderingsrapporten, side 9 og tabell med oversikt over anbefalinger, figur 1, side 10.

Plassering av filgotinib (Jyseleca) i behandlingstilbudet

Filgotinib (Jyseleca) er indisert til voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som har reagert utilstrekkelig på, eller som er intolerante for en eller flere sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler (DMARDs). Dette er samme bruksområde som for bDMARDs og tsDMARDs som er på markedet i dag og inngår i gjeldende TNF/BIO-anbud.

I 2017 ble to JAK-hemmere, baricitinib (Olumiant) og tofacitinib (Xeljanz), godkjent for bruk ved moderat til alvorlig aktiv RA. Legemiddelverket konkluderte i sine metodevurderinger at det var tilstrekkelig dokumentert at JAK-hemmerene trolig hadde tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som biologiske legemidler ved RA (komparator var adalimumab), og at disse kunne gå inn i og konkurrere i LIS-anbudet. 294 RA-pasienter ble behandlet med et tsDMARD i 2018, hvorav 131 (45 %) brukte tofacitinib og 163 (55 %) brukte baricitinib. I 2019 fikk en tredje JAK-hemmer: upadacitinib (Rinvoq) markedsføringstillatelse i Norge for samme bruksområde som filgotinib er tiltenkt. Upadacitinib (Rinvoq) er under vurdering i «Nye Metoder» (ID2019_098).

Effektdokumentasjon

Effekten av filgotinib hos pasienter med moderat til alvorlig revmatoid artritt er dokumentert gjennom tre fase III-studier, hvor filgotinib ble sammenlignet mot placebo, metotreksat (og/eller konvensjonell DMARD) og adalimumab (biologisk DMARD). Filgotinib viste bedre effekt enn placebo og metotreksat, og ikke dårligere effekt (non-inferiority) sammenlignet med adalimumab.

For oversikt over og omtale av relevante kliniske studier og bivirkninger av filgotinib, se rapporten, side 13-18.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med filgotinib er kostnadseffektiv.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Gilead mottatt pristilbud 24.06.2020 for filgotinib, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 2. oktober 2020.

LIS TNF BIO anbudet

Med bakgrunn i metodevurdering fra Legemiddelverket, samt LIS spesialistgruppe mener Sykehusinnkjøp at filgotinib er et faglig likeverdig alternativ til andre preparater for revmatoid artritt som inngår i LIS TNF BIO anbudet.

Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Gilead mottatt pristilbud 24.06.2020 for filgotinib. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av filgotinib sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på eksisterende anbudspris i LIS 2006b TNF BIO.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I

anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Anbudsanbefalingene inkluderer kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst. Vi viser rene legemiddelkostnader og behandlingskostnader inkludert infusjonskostnader.

Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på anbudspriser i LIS 2006 a og 2006b TNF BIO

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz			
Infliksimab Zessly			
Etanercept Enbrel			
Baricitinib Olluminant			
Tofacitinib Xeljanz			
Tocilizumab RoActemra			
Certolizumab pegol Cimzia			
Anakinra Kineret			
Golimumab Simponi 50mg			
Abatacept Orencia			

Behandlingskostnad inkludert infusjonskostnad

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Infliksimab Zessly			

Upadacitinib (Rinvoq) - Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på tilbudspris fra 12.05.2020. Legemiddelet er godkjent av Beslutningsforum og vil bli tilgjengelig i neste anbudsperiode.

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Upadacitinib (Rinvoq)			

Filgotinib (Jyseleca) - Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på tilbudspris fra 24.06.2020.

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Filgotinib (Jyseleca)			

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Vurdering fra fagdirektørene

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

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med og LIS spesialistgruppe anser filgotinib som faglig likeverdig med dagens behandling med tsDMARDs/bDMARDs ved behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.

Fagdirektørene anbefaler at filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	I henhold til den aktuelle bestilling har Legemiddelverket bare oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av filgotinib.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja.

	Metode	Kommentar
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Metoden inngår i anbud.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. [Logg metodevurdering](#)
3. [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 2. oktober 2020](#)
4. [Lenke til rapport:](#)
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_005%20_Filgotinib_Jyseleca_%20Revmatoid%20artritt%20\(RA\)%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_005%20_Filgotinib_Jyseleca_%20Revmatoid%20artritt%20(RA)%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo 15. oktober 2020

Sak til beslutning: ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 14.10.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er).

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.02.2020
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	30.03.2020
Kontakt med produsent opprettet	26.02.2020
Dokumentasjon mottatt	07.04.2020
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	07.05.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	29.09.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	14.10.2020
Dato mottatt i RHF-ene	15.10.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	24.06.2020 (Makspris satt 01.10.2020)
Dato for prisnotat	02.10.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er).

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	175 dager, hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 175 dager.

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

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 02. oktober 2020

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

ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt_prisnotat_konfidensiell

Bakgrunn

Basert på klinikere Legemiddelverket har kontaktet, samt tilbakemelding fra LIS spesialistgruppe anser man at filgotinib som faglig likeverdig med dagens behandling med tsDMARDs/bDMARDs ved behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt. Filgotinib vil kunne gå inn i 2006b-anbudet slik som de andre godkjente JAK hemmerene.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med filgotinib er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen er ikke vurdert til å ha eventuelle fordeler ved behandling med filgotinib, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at filgotinib kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig revmatoid artritt.

LIS TNF BIO anbudet

Med bakgrunn i metodevurdering fra Legemiddelverket, samt LIS spesialistgruppe mener Sykehusinnkjøp at filgotinib er et faglig likeverdig alternativ til andre preparater for revmatoid artritt som inngår i LIS TNF BIO anbudet.

Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Gilead mottatt pristilbud 24.06.2020 for filgotinib. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av filgotinib sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på eksisterende anbudspris i LIS 2006b TNF BIO.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Anbudsanbefalingene inkluderer kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst. Vi viser rene legemiddelkostnader og behandlingskostnader inkludert infusjonskostnader.

**Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på anbudspriser i LIS 2006 a og 2006b TNF BIO**

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz			
Infliksimab Zessly			
Etanercept Enbrel			
Baricitinib Olluminant			
Tofacitinib Xeljanz			
Tocilizumab RoActemra			
Certolizumab pegol Cimzia			
Anakinra Kineret			
Golimumab Simponi 50mg			
Abatacept Orencia			

Behandlingskostnad inkludert infusjonskostnad

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Infliksimab Zessly			

Upadacitinib (Rinvoq) - Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på tilbudspris fra 12.05.2020. Legemiddelet er godkjent av Beslutningsforum og vil bli tilgjengelig i neste anbudsperiode.

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Upadacitinib (Rinvoq)			

Filgotinib (Jyseleca) - Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på tilbudspris fra 24.06.2020.

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Filgotinib (Jyseleca)			



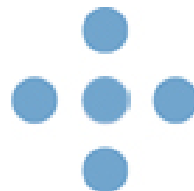
Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	01-10-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Ingen henvendelse	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	24 -06-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	02 -10-2020	
Saksbehandlingstid:	1 dag hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	

Oppsummering

Asbjørn Mack
Fagsjef

Tommy Juhl Nielsen
Avdelingsleder Nye Metoder



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 096- 2020 ID2020_051 Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt.

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_051 Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en 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. Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) kan innføres til behandling av hyperkalemi ved serumkalium nivå lik eller høyere enn 6 mmol/l hos voksne med hjertesvikt.
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 beslutningstidspunkt.

Oslo, 16.10. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2020_051* Natriumzirkoniumsyklosilikat (*Lokelma*) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 16.10.2020

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

ID 2020_051 Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) kan innføres til behandling av hyperkalemi ved serumkalium nivå lik eller høyere enn 6 mmol/l hos voksne med hjertesvikt.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling *ID2020_051 Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av AstraZeneca og godkjent preparatomtale.

På bakgrunn av at overføringen av finansieringsansvaret for Lokelma fra Folketrygden til de regionale helseforetakene var nært forestående ble saken utredet av Legemiddelverket i samsvar med gjeldende prosedyrer for legemidler for bruk i spesialisthelsetjenesten. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Hyperkalemi er ofte definert som serum-kaliumnivå over 5,0 mmol/l, og er en potensielt livstruende elektrolyttforstyrrelse. Serum-kaliumnivåer mellom 5,1 og 5,9 mmol/l omtales ofte som lett/mild hyperkalemi, 6,0 til 6,9 mmol/l som moderat og over 7,0 mmol/l som alvorlig hyperkalemi. Kronisk nyresvikt er den vanligste årsaken til hyperkalemi, men tilstanden ses også hos pasienter ved hjertesvikt. Hjertesvikt er endepunktet for mange ulike hjerterelaterte sykdommer og er ofte assosiert med komorbiditeter som for eksempel kronisk nyresvikt. Symptomer oppstår når hjertets pumpefunksjon er nedsatt, og fører til utilstrekkelig blodforsyning og aktivering av blant annet renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Dette gir økt belastning på hjertemuskulaturen og forverring av sykdomstilstanden. Moderne hjertesviktbehandling inkluderer diuretika, betablokkere og RAAS-inhibitorer. Denne behandlingen kan bidra til utvikling av hyperkalemi. Utvikling av hyperkalemi hos hjertesviktpasienter kan derfor føre til seponering eller dosereduksjon av viktige legemidler, noe som igjen kan øke risikoen for morbiditet og mortalitet hos pasientgruppen.

Alvorlighet og prognosetap

Ubehandlet hyperkalemi er en svært alvorlig tilstand forbundet med risiko for morbiditet og mortalitet. Legemiddelverket har ikke utført kvantitative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

Pasientgrunnlag i Norge

I Norge anslås prevalensen av hjertesvikt i den generelle befolkningen til cirka 1-3 %, det vil si 50.000–150.000 mennesker. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at det i all hovedsak vil være pasienter med serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l som er aktuelle for behandling med Lokelma. Basert på tall fra norsk hjertesvikregister anslår Legemiddelverket at mellom 0,2 og 1,0 % av norske hjertesviktpasienter, det vil si mellom 100 og 1500 pasienter, har serumkaliumnivå over 6,0 mmol/l og er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis.

Behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt

Behandling med natriumzirkoniumsyklosilikat (ZS)

Indikasjon

Behandling av hyperkalemi hos voksne.

Virkningsmekanisme

Binder kalium gjennom hele mage-tarmkanalen og reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i lumen i mage-tarmkanalen. Dette fører til senket serumkaliumnivå og økt fekal kaliumekskresjon, og forbedring av hyperkalemi.

Dosering

Legemiddelet inntas peroralt i form av pulver blandet i vann. Doseposer á 5 og 10 mg er tilgjengelig. Doseringen er individuell og tilpasses den enkelte pasient med mål om å oppnå normokalemi. For nærmere detaljer om dosering i korrigeringsfase, vedlikeholdsphase og monitorering, se metodevurderingsrapporten, side 12.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er hypokalemi og ødemrelaterte hendelser. Dersom alvorlig hypokalemi oppstår, skal preparatet seponeres og pasienten revurderes.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/ norsk klinisk praksis

Behandlingsmålet ved hyperkalemi vil være å oppnå normokalemi (kaliumnivå mellom 3,5 og 5,0 mmol/l). Det er i dag ingen tilgjengelig standardbehandling/nasjonale retningslinjer for behandling av hyperkalemi hos hjertesviktpasienter i norsk klinisk praksis. Behandling av hyperkalemi retter seg ofte mot å korrigere den underliggende årsaken (for eksempel seponere medikamenter som bidrar til hyperkalemi), men ved akutt hyperkalemi kan intensivbehandling være nødvendig. Intensivbehandling inkluderer kalsium for å stabilisere hjertefunksjonen, og insulin og glukose for å flytte kalium intracellulært, samt polystyren sulfonat og diuretika for å øke utskillelsen av kalium. I enkelte tilfeller (for eksempel ved alvorlig nyresvikt) kan dialyse være nødvendig for å senke totalkalium. Behandlingsstrategier i vedlikeholdsfasen har tradisjonelt fokusert på å redusere kaliumnivået ved å begrense inntaket av kalium (kaliumfattig diett), og ved å justere dosen av RAAS-inhiberende legemidler. Det finnes i dag ikke noen fastsatt grense i kaliumnivå for når slik behandling igangsettes. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at det vil være vanlig å initiere tiltak når kaliumnivået stiger mot 6,0 mmol/l. Kronisk hyperkalemi i pasientgruppen blir ofte behandlet i primærhelsetjenesten i samarbeid med hjertemedisinske poliklinikker.

Plassering av natriumzirkoniumsyklosilikat i behandlingstilbudet

Natriumzirkoniumsyklosilikat gir mulighet for hurtig normalisering av serumkaliumnivå hos pasienter med hyperkalemi. Andre aktuelle medikamentelle behandlinger er patiomer (Veltassa) og polystyren sulfonat (Resonium-Calsium). Polystyren sulfonat er ikke anbefalt som vedlikeholdsbehandling (blant annet på grunn av dårlig toleranse/bivirkninger og usikker effekt), og har en markedsført indikasjon begrenset til hyperkalemi ved akutt og kronisk nyreinsuffisiens. Polystyren sulfonat har dermed heller ikke indikasjon for behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt, men er likevel blitt brukt som kortvarig behandling ved akutt hyperkalemi. Legemiddelverket vurderer derfor at det er sannsynlig at ZS vil kunne erstatte polystyren sulfonat som akuttbehandling ved alvorlig hyperkalemi. Selv om Veltassa har indikasjon for behandling av hyperkalemi, er legemiddelet ikke metodevurdert for pasienter med hyperkalemi som følge av hjertesvikt. Introduksjon av ZS vil derfor i all hovedsak komme som et ekstra behandlingsalternativ for den aktuelle pasientpopulasjonen og trolig i liten grad fortrenge andre behandlingsalternativer.

Komparator

Firmaet har presentert standard støttebehandling som komparator. Legemiddelverket støtter i utgangspunktet firmaets vurdering av komparator for hjertesviktpasienter som behandles poliklinisk, men har ikke gjort utfyllende valideringer av komparator.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Effektdokumentasjon

De kliniske studiene undersøkte effekt av Lokelma for korrigering av hyperkalemi i løpet av en 48-timers periode og vedlikehold av oppnådd normokalemisk effekt i inntil et år i en åpen vedlikeholdsfase. Dokumentasjonen bygger på behandling av over 1700 pasienter, hvorav over 500 ble behandlet i minst 360 dager. I studiene reduserte Lokelma serumkalium og opprettholdt normale serumkaliumnivåer uavhengig av underliggende årsak til hyperkalemi, alder, kjønn, rase, komorbiditet eller samtidig bruk

av RAAS-hemmere. De kliniske studiene inkluderer relativt få hjertesviktpasienter og har lagt til grunn at alle pasienter med hyperkalemi (over 5,0 mmol/l) vil ha behov for medikamentell behandling med Lokelma.

Økonomisk analyse

Det er levert en kostnad-nytte analyse med en pasientsimuleringsmodell (kostnad-per-QALY) som modellerer sammenhengen mellom serum-kaliumnivå og utvalgte helsetilstander, der Lokelma er sammenlignet med standard støttebehandling. Legemiddelverket mener at det er vanskelig å fastslå det relative bidraget fra hyperkalemi til dødelighet, samt at inputverdiene er forbundet med så stor grad av usikkerhet at en modellering av sammenhengen mellom behandling med Lokelma og utfallsmålene i modellverket, ikke kan aksepteres. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å ikke gå videre med den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har følgelig gjort en forenklet analyse som ikke baserer seg på denne modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at den betydelige usikkerheten i innsendt helseøkonomisk modell (modellstruktur og tilhørende inputverdier) ikke gir grunnlag for å beregne en klinisk plausibel IKER. Alvorlig ubehandlet hyperkalemi vil både kreve store ressurser i spesialisthelsetjenesten og ha et potensielt dødelig utfall. I tillegg kan hyperkalemi føre til at pasienter som krever behandling med RAAS-inhibitor må nedtitrere eller seponere behandlingen, med påfølgende forverring av grunntilstanden.

Legemiddelverket har tidligere konkludert med at kaliumsenkende behandling av hyperkalemi ved nyresvikt er kostnadseffektivt. Gitt den klare nytten og tilsvarende ressursbruken ved behandling med ZS ved serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l hos hjertesviktpasienter, mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at vurderinger fra tidligere metodevurderinger kan ekstrapoleres til denne pasientpopulasjonen.

Pristilbud

AstraZeneca har etter prisforhandling gitt pristilbud, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 7. oktober 2020.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
	Lokelma 5g	3 264,20		
	Lokelma 10 g	6 492,10		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbuds LIS-AUP.

Månedskostnaden er beregnet med dosering 5 g i henhold til SPC. Årskostnaden for Lokelma er om lag [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

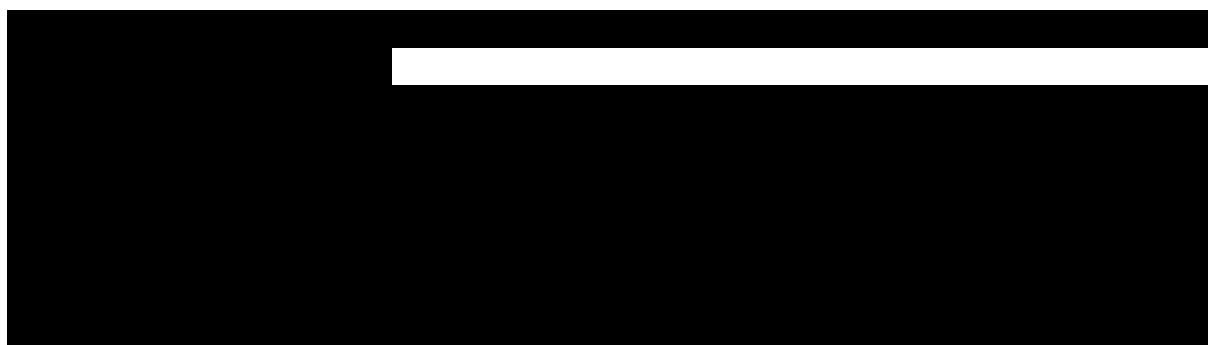
Legemiddelverket skriver:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen ved å ta i bruk Lokelma ved behandling av moderat til alvorlig hyperkalemi (serum-kaliumnivå >6,0 mmol/l) hos hjertesviktpasienter vil være om lag 5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl mva.	5,6 mill. kroner
LIS pris mottatt 25.09.2020 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Lokelma inngår i anbudskonkurransen for LIS 2030 *Kronisk nyresvikt* til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet. Avtalene gjelder for perioden 01.11.2020 til 31.05.2022.



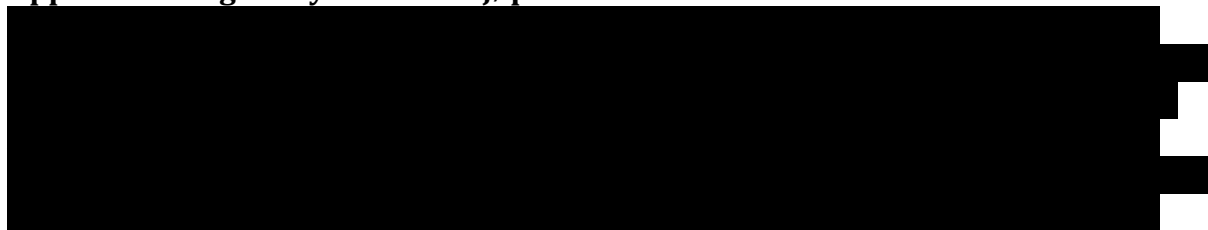
Til denne konkurransen har AstraZeneca gitt følgende tilbud:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
	Lokelma 5g	3 264,20		
	Lokelma 10 g	6 492,10		



Det er ikke gjennomført anbudskonkurranse for faglige likeverdige legemidler til Lokelma for behandling av hyperkalemi hos voksne med *hjertesvikt*. Dersom Lokelma blir innført for behandling av hyperkalemi hos voksne med *hjertesvikt*, kan legemidlet tas i bruk for denne indikasjonen fra 1. november da det er tidspunktet hvor avtalen for anbudskonkurransen hyperkalemi hos voksne med *nyresvikt* vil gjelde fra. Dette skyldes at det kun kan være én pris per produkt og prisen gjelder for alle bruksområder.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp



Vurdering fra fagdirektørene

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

Ubehandlet hyperkalemi er en svært alvorlig tilstand forbundet med risiko for morbiditet og mortalitet. Moderne hjertesviktbehandling inkluderer diuretika, betablokkere og RAAS-inhibitorer. Denne behandlingen kan bidra til utvikling av hyperkalemi. Utvikling av hyperkalemi hos hjertesviktpasienter kan derfor føre til seponering eller dosereduksjon av viktige legemidler, noe som igjen kan øke risikoen for morbiditet og mortalitet hos pasientgruppen.

Legemiddelverket har tidligere konkludert med at kaliumsenkende behandling av hyperkalemi ved nyresvikt er kostnadseffektivt. Gitt den klare nytten og tilsvarende ressursbruken ved behandling med ZS ved serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l hos hjertesviktpasienter, mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at vurderinger fra tidligere metodevurderinger kan ekstrapoleres til denne pasientpopulasjonen.

Introduksjon av ZS vil i all hovedsak komme som et ekstra behandlingsalternativ for den aktuelle pasientpopulasjonen og trolig i liten grad fortrenge andre behandlingsalternativer.

Fagdirektørene anbefaler at natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) kan innføres til behandling av hyperkalemi ved serumkalium nivå lik eller høyere enn 6 mmol/l hos voksne med hjertesvikt.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei

	Metode	Kommentar
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF., divisjon legemidler (LIS), datert 7. oktober 2020
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_051_Natriumzirkoniums_yklosilikat%20\(Lokelma\).%20Hurtigmetodevurdering-offentlig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_051_Natriumzirkoniums_yklosilikat%20(Lokelma).%20Hurtigmetodevurdering-offentlig.pdf)

NYE METODER

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

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

Oslo 14. oktober 2020

Sak til beslutning:

ID2020_051 Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_051 Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 13.10.2020 klarert at metodevurdering og tilhørende prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

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

Logg ID Natriumzirkoniamsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	22.06.2020
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.06.2020
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	08.11.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	28.01.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	25.06.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	13.10.2020
Dato mottatt i RHF-ene	14.10.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 20.12.2020, mottatt 15.04.2020
Dato for ny pris gitt	25.09.2020
Dato for prisnotat	07.10.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Logg ID Natriumzirkoniamsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	223 dager, hvorav 101 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 122 dager.
---	---

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

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 7. oktober 2020

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

ID2020_051 Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt

Bakgrunn

Det vises til Bestillerforum 22. juni 2020 der det ble besluttet: *En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Astra Zeneca har 25.09.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
	Lokelma 5g	3 264,20		
	Lokelma 10 g	6 492,10		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 5 g i henhold til SPC. Årskostnaden for Lokelma er om lag [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Lokelma har fra tidligere forhåndsgodkjent refusjon, etter vedtak fattet 15.06.2019, for indikasjonen hyperkalemi ved *nyresvikt*. Den fulle markedsførte indikasjonen for Lokelma er behandling av hyperkalemi hos voksne. Denne vurderingen gjelder hyperkalemi ved *hjertesvikt*.

Legemiddelverket skriver:

Det er levert en kostnad-nytte analyse med en pasientsimuleringsmodell (kostnad-per-QALY) som modellerer sammenhengen mellom serum-kaliumnivå og utvalgte helsetilstander, der Lokelma er sammenlignet med standard støttebehandling.

Legemiddelverket mener imidlertid at det er vanskelig å fastslå det relative bidraget fra hyperkalemi til dødelighet, samt at inputverdiene er forbundet med så stor grad av usikkerhet at en modellering



av sammenhengen mellom behandling med Lokelma og utfallsmålene i modellverket, ikke kan aksepteres.

På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å ikke gå videre med den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har følgelig gjort en forenklet analyse som ikke baserer seg på denne modellen

Legemiddelverket skriver videre:

Legemiddelverket mener derfor at den betydelige usikkerheten i modellstruktur og de tilhørende inputverdier ikke gir grunnlag for å beregne en klinisk plausibel IKER eller APT. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å ikke gå videre med den helseøkonomiske modellen, men vil påpeke at analyser med endringer i de mest avgjørende parameterne som er drøftet ovenfor, viser mindre endringer i IKER.

Imidlertid vil alvorlig ubehandlet hyperkalemi både kreve store ressurser i spesialisthelsetjenesten og ha et potensielt dødelig utfall. Effekten av ZS på serum-kaliumnivå er vist for både nyresvikt- og hjertesviktpasienter. I tillegg vil, som nevnt, samsykkelighet bidra til at populasjonene er til dels overlappende, også når det gjelder ekstrapolering av kostnadsbildet. Hyperkalemi vil kunne føre til at pasienter som krever RAAS-inhibitorbehandling må nedtitrere eller seponere behandlingen, med påfølgende forverring av grunntilstanden. Selv om denne gevinsten ikke kan tallfestes gjennom innsendt helseøkonomisk modell, mener Legemiddelverket, at det er sannsynlighetsovervekt for at vurderinger fra tidligere metodevurderinger (1) kan ekstrapoleres til denne pasientpopulasjonen.

Metodevurderingen som lå til grunn for forhåndsgodkjent refusjon for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt baserer seg på en såkalt kostnadsminimeringsanalyse, der natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) sammenliknes mot patiomer (Veltassa).

I vedtaket fra juni 2019 skriver Legemiddelverket:

Legemiddelverket mener at kostnadene er tilstrekkelig belyst, i og med at natriumzirkoniumsyklosilikat er rimeligere enn patiomer for den styrken som antas å være mest brukt. Det er derfor ikke sannsynlig at innføring av natriumzirkoniumsyklosilikat vil medføre økte kostnader.

Lokelma og Veltassa ble begge overført til helseforetaksfinansiering 1. september 2020 og inngår i LIS anbudskonkurranse med avtaler som gjelder fra 1. november 2020. Se nærmere omtale under.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen ved å ta i bruk Lokelma ved behandling av moderat til alvorlig hyperkalemi (serum-kaliumnivå >6,0 mmol/l) hos hjertesviktpasienter vil være om lag 5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

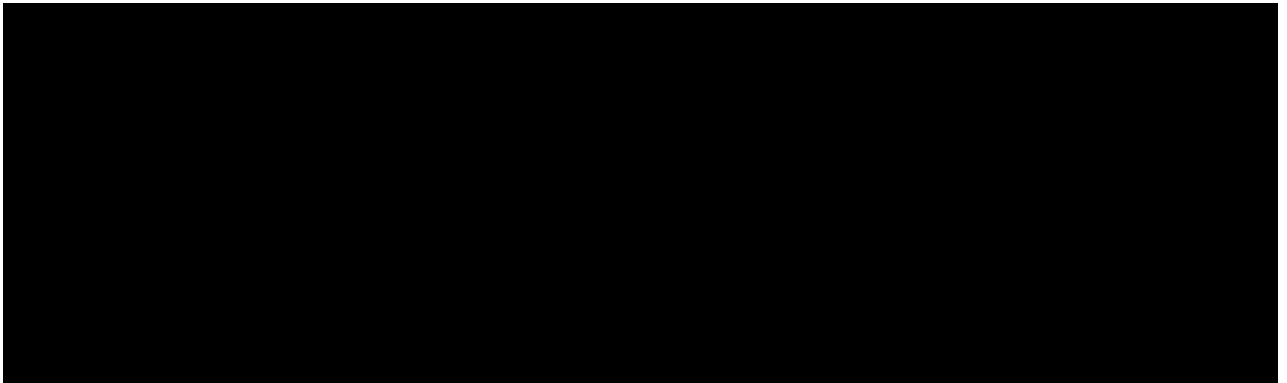
Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl mva.	5,6 mill. kroner
LIS pris mottatt 25.09.2020 inkl. mva.	



Legemiddelverket opplyser at budsjettberegningene er gjort basert på en gjennomsnittbetraktning av antall pasienter og forbruk av doseposer (5g eller 10g).

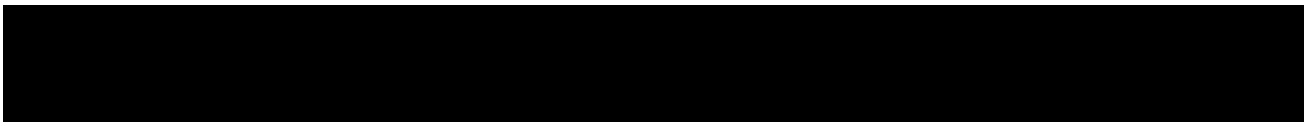
Betydning for fremtidig anskaffelse

Lokelma inngår i anbudskonkurransen for LIS 2030 *Kronisk nyresvikt* til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet. Avtalene gjelder for perioden 01.11.2020 til 31.05.2022.



Til denne konkurransen har Astra Zeneca gitt følgende tilbud:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
	Lokelma 5g	3 264.20		
	Lokelma 10 g	6 492,10		



Det er ikke gjennomført anbudskonkurranse for faglige likeverdige legemidler til Lokelma for behandling av hyperkalemi hos voksne med *hjertesvikt*. Dersom Lokelma blir innført for behandling av hyperkalemi hos voksne med *hjertesvikt* kan legemidlet tas i bruk for denne indikasjonen fra 1. november da det er tidspunktet hvor avtalen for anbudskonkurransen hyperkalemi hos voksne med *nyresvikt* vil gjelde fra. Dette skyldes at det kun kan være én pris per produkt og prisen gjelder for alle bruksområder.

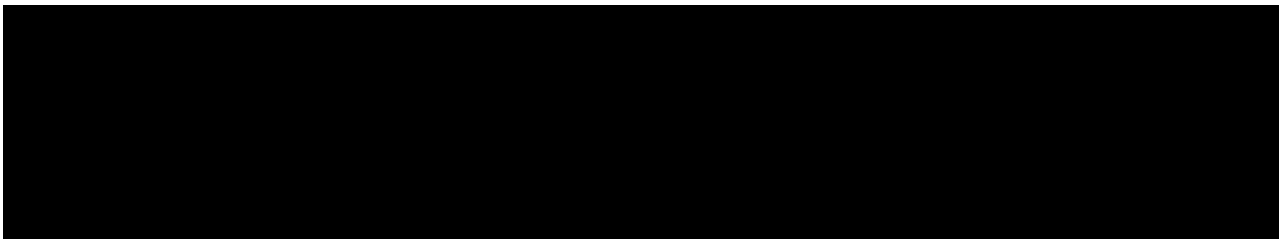
Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	25-06-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	08-05-2020	16-09-2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	25-09-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	07-10-2020	



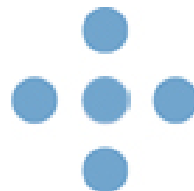
Saksbehandlingstid:	94 dager hvorav 82 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.
---------------------	---

Oppsummering



Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Rådgiver



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 097- 2020 ID2019_069 Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengighet.

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_069 Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengighet til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en 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. Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) kan innføres til behandling av opioidavhengighet.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra oppstart av avtaler etter åpen anbudskonkurranse LIS 2913, tentativt 1. juni 2021.

Oslo, 16.10. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_069 Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til
behandling av opioidavhengighet*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 16.10.2020

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

ID 2019_069 Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengighet.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) kan innføres til behandling av opioidavhengighet.

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

Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra oppstart av avtaler etter åpen anbudskonkurranse LIS 2913, tentativt 1. juni 2021.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID2019_069 Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengighet*. I tråd med bestillingen og godkjent preparatomtale har Legemiddelverket oppsummert (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Suboxone sublingvalfilm. Legemiddelet Suboxone er fra før tilgjengelig som sublingvaltablett og er nå godkjent med en ny formulering, sublingval film. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Indivior. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Opioiddavhengighet

Avhengighetspreget bruk av morfin og heroin har vært et problem helt siden stoffene ble oppdaget på 1800-tallet. Opioiddavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det har negativ effekt på livsførselen. Avhengighet medfører nevrobiologiske endringer som påvirker motivasjons-, hukommelses-, og belønnings-systemene i hjernen. Dette gir blant annet «craving» (rus-sug), nedsatt evne til avhold og atferdskontroll, dysfunksjonelle emosjonelle reaksjoner og redusert evne til planlegging og gjennomføring. Bruk av opioidd over tid fører til avhengighet, økt toleranse og abstinenssymptomer.

Opioiddavhengighet er i nyere tid blitt definert som en medisinsk tilstand som kan behandles. Bruk av heroin, det vanligste illegale opioiddet på narkotikamarkedet i Norge, er forbundet med omfattende somatisk og psykisk sykdom. Ernæringstilstanden og tannhelsen til heroinbrukere er ofte dårlig. Injeksjonsbruk med deling av sprøyter og manglende hygiene kan medføre smitte og utvikling av alvorlige infeksjonssykdommer som hepatitt og i noen grad HIV-infeksjon. Anslått dødelighet hos ubehandlede heroinbrukere er 2-4 % årlig. Av norske overdosedødsfall i 2017 skyldtes 20 % heroininntak, mens 22 % skyldtes metadon.

Alvorlighet og prognosetap

Ubehandlet opioiddavhengighet er en svært alvorlig tilstand forbundet med høy sykkelighet og risiko for overdoser og død. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) samler systematisk inn data som gir et godt grunnlag for å vurdere pasientgrunnlaget i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering, LAR, i Norge. Ved utgangen av 2018 var totalt 7 762 personer under behandling for opioiddavhengighet i LAR, og 16 % av disse fikk behandling med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter. I 2019 fikk mellom 14 og 15 % av pasientene denne behandlingen. Cirka 1100 pasienter behandles årlig med Subuxone sublingvaltabletter og kan være aktuelle for behandling med Subuxone sublingvalfilm.

Behandling av opioiddavhengighet

Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Behandling av opioiddavhengighet har tradisjonelt tatt utgangspunkt i terapi kombinert med psykososial rehabilitering. Slik behandling alene vurderes å ha en avgrenset effekt, og mange av pasientene faller tilbake til rusmiddelbruk. Mange land i Europa har derfor benyttet opioiddholdige legemidler som metadon og buprenorfin til skadereduksjon og behandlingstiltak for pasientgruppen, såkalt substitusjonsbehandling.

Substitusjonsbehandling med metadon ble tilgjengelig i Norge i 1998, fra 2001 under navnet Legemiddelassistert rehabilitering, LAR. I 2002 ble også buprenorfin systematisk tatt i bruk.

Det kliniske tilbudet i LAR er regulert gjennom gjeldende nasjonale retningslinjer (2010), og er organisert som et samarbeid mellom helseforetakenes enhet for rusbehandling og helse- og sosialtjenesten i pasientens bostedskommune.

Fra 1. januar 2019 ble pakkeforløp for behandling av psykisk helse og rus innført.

Pakkeforløpet for rusbehandling (tverrfaglig spesialisert rusbehandling, TSB) skal sikre pasienter og pårørende et helhetlig og forutsigbart behandlingstilbud. LAR er en del av behandlingstilbudet i TSB, og inngår som et viktig deltiltak i rehabiliteringen. Målet med

LAR er blant annet å bidra til bedre livskvalitet og livssituasjon hos opioidavhengige, samt å redusere overdosedødsfall og skader.

Substitusjonsbehandling er vist å redusere forbruket av heroin og antall dødsfall, samt bedre pasientenes livskvalitet. Dersom behandlingen gis i kombinasjon med psykososial rehabilitering, øker effekten. Det er rapportert at cirka 30 % av pasientene som får substitusjonsbehandling i LAR ikke benytter illegale rusmiddel eller misbruker alkohol, mens rusmiddelbruken hos de som ikke står på behandling er opp mot 100 %.

Selv om de positive effektene av LAR-tilbudet er godt dokumentert, også for de som ikke er stabilt rusfrie, er risikoen for tilbakefall med overdoser og andre alvorlige komplikasjoner stor ved behandlingsavbrudd. Det er derfor en målsetning å holde flest mulig i behandling (retensjon i behandling). Retensjonen i LAR har vært stabilt høy over flere år; I 2018 var retensjonen 92 %.

Siden substitusjonslegemidler er sterkt avhengighetsskapende og har stor gateverdi, er utlevering underlagt streng kontroll, og formål, inntak og utskriving er regulert i LAR-forskriften. Helseforetakene dekker i dag utgiftene til LAR over de ordinære budsjettene. De nasjonale retningslinjene sier at substitusjonsbehandling normalt ikke skal være førstevalget i behandling av opioidavhengighet, med mindre en etter en total vurdering finner at LAR vil være det best egnede og forsvarlige behandlingsalternativet for pasienten. For de fleste pasientene er LAR langvarig, gjerne livslang, behandling. Pasienter som benytter metadon blir i snitt værende i behandling i noe større grad enn de som benytter buprenorfin, mens buprenorfin blir vurdert som noe tryggere med hensyn til risiko for overdoser. I kombinasjon med nalokson gir buprenorfin også mindre risiko for misbruk.

Fra februar 2019 ble det startet en anbudsordning for innkjøp av legemidler til bruk i substitusjonsbehandling i LAR (LIS-LAR). I anbefalingene fra anbudet er preparatene rangert etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson og metadon) og formulering (depotinjeksjon, sublingvaltablett, tablett og mikstur). For tiden pågår åpen anbudskonkurranse LIS 2013 LAR om levering av legemidler til behandling av opioidavhengighet (LAR). Frist for å levere tilbud er 5.11.2020. Subuxone sublingvalfilm omfattes av delleveranse 3 (N07BC51) buprenorfin/naloxon sublingvaltabletter/smeltetabletter/film.

Behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm

Indikasjon

Substitusjonsbehandling mot opioidavhengighet innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikten med nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom over 15 år som har samtykket til behandling.

Virkningsmekanisme

Buprenorfin: Partiell opioidagonist/-antagonist, langsomt reversibel binding til μ -reseptorer, som over tid reduserer narkotikabehovet.

Nalokson: Gir liten eller ingen farmakologisk effekt ved oral eller sublingval administrering (under tunga), men ved iv. administrering har nalokson en opioid antagonisteffekt, som gir abstinens hos opioidavhengige. Dette motvirker intravenøs misbruk av preparatet.

Dosering

Anbefalt startdose er to buprenorfin/nalokson 2 mg/0,5 mg sublingvalfilmer eller én buprenorfin/nalokson 4 mg/1 mg sublingvalfilm som kan gjentas opptil to ganger på dag én. Siden naloksoneksponeringen er noe høyere etter bukkal administrasjon

(innsida av kinnet) enn etter sublingval administrasjon (under tunga), er det anbefalt at sublingval administrasjon brukes under oppstart for å redusere risikoen for å framkalle abstinens. Under oppstart av behandlingen er daglig tilsyn med administrering anbefalt. Etter behandlingsstart på dag én, skal dosen raskt titreres til en vedlikeholdsdose styrt av pasientens kliniske og psykologiske status. Maksimal daglig dose skal ikke overstige 24 mg buprenorfin. Etter stabilisering kan doseringsfrekvensen reduseres til annen hver dag. Pasienten tar da det som tilsvarer to ganger den individuelt titrerte daglige dosen hver annen dag, og er dosefri hver annen dag. Noen pasienter kan doseres tre ganger per uke.

På grunn av høyere relativ biotilgjengelighet fra buprenorfin/nalokson sublingvalfilm sammenlignet med sublingvaltabletter, bør pasienter som bytter fra sublingvaltabletter til film overvåkes for overdosering. Pasienter som bytter fra film til sublingvaltabletter skal overvåkes for abstinens eller andre tegn på underdosering.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene inkluderer forstoppelse og symptomer ofte sett i sammenheng med abstinens (søvnløshet, hodeverk, kvalme, overdreven svetting og smerter).

For mer utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil vises det til preparatomtalen for Suboxone.

Plassering av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm i behandlingstilbudet

Siden buprenorfin/nalokson sublingvalfilm er en ny formulering av buprenorfin/nalokson som allerede er i bruk i LAR, kan det forventes at det i all hovedsak er pasienter som i dag får buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter som er aktuelle for behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm. Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at det primært vil være buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter som vil bli fortrent ved en innføring av sublingvalfilm. Disse formuleringene er også plassert i samme delleveranse i anbudet, slik at kostnadene ved behandlingen vil styre anbefalinger om bruk.

Effektdokumentasjon

Indivior har sendt inn dokumentasjon fra tre randomiserte studier. Studiene viser at baseline dosering av buprenorfin/nalokson i all hovedsak blir opprettholdt over en 12-ukersperiode (3 % reduserte dosen, 20 % økte), samt at abstinenssymptom (COWS¹-skår) blir signifikant redusert ved bytte fra behandling med morfin til buprenorfin sublingvalfilm (monoterapi eller i kombinasjon med naltrekson). Studieresultatene tilsier også at sublingvalfilm har noe raskere oppløsningstid enn sublingvaltabletter (tre mot fire minutter), og ved påføring av én film var det ikke mulig å fjerne hele eller deler av filmen 30 sekund etter påføring. Sikkerhetsprofilen til filmformuleringen av sublingval buprenorfin/nalokson skiller seg ikke vesentlig fra tablettformuleringen.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter fikk innvilget MT i Europa i 2006, hovedsaklig basert på en ettårig klinisk studie som omfattet en fire-ukers randomisert dobbeltblind sammenligning av buprenorfin/nalokson med buprenorfin og placebo, etterfulgt av en 48-ukers sikkerhetsstudie av buprenorfin/nalokson. Disse studiene omtales ikke nærmere i denne metodevurderingen. Markedsføringstillatelsen (MT) for kombinasjonsbehandling med buprenorfin og nalokson ble utvidet til å inkludere

¹ COWS-Clinical Opioid Withdrawal Scale

sublingvalfilm i juli 2020. Buprenorfin/nalokson sublingvalfilm har hatt MT i USA siden 2010. *For oversikt over relevante, innsendte studier, se rapporten side 12-13.*

I European Public Assessment Report (EPAR) for buprenorfin/nalokson sublingvalfilm, publisert av EMA i juli 2020, påpekes det at bioekvivalensstudier viser gjennomgående høyere absorpsjon av buprenorfin fra filmformulering sammenlignet med sublingvaltabletter. Dette er spesielt tydelig for den høyeste 12/3 mg styrken og særlig ved bukkal administrasjonsvei. Selv om bioekvivalensstudier ikke inngår i dokumentasjonsgrunnlaget til denne metodevurderingen, kan forskjellen i absorpsjon være klinisk relevant siden en kan vente at det er nødvendig med en noe lavere dose av filmformuleringen sammenlignet med sublingvaltablettene. I NCT00640835-studien så en ingen tendens til dosereduksjon etter overgang fra sublingvaltabletter til film (*Tabell 1, side 12 i rapporten*), men dette blir i EPAR forklart med at opioidavhengige ofte ønsker høye doser og derfor sjelden frivillig ber om dosereduksjon. Selv om studien er designet som en sikkerhetsstudie og EMA påpeker svakheter i studiedesignet, tilsier resultatene at pasienter som tidligere er behandlet med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter kan bytte over til tilsvarende dosering av filmformuleringen. Forskjellen i absorpsjon gjør likevel at det er nødvendig med overvåking for symptomer på overdosering/underdosering ved bytte mellom sublingvaltablettformulering og film, slik det er presisert i preparatomtalen. Det er ikke forventet at det vil være vesentlige forskjeller i ressursbruk ved overgang fra sublingvaltabletter til film.

Sikkerhetsprofilen til filmformuleringen av sublingval buprenorfin/nalokson skiller seg ikke vesentlig fra tablettformuleringen. I EPAR konkluderer EMA følgelig med at utover risikoen for dosejusteringer nevnt over, er det ventet en tilsvarende bivirkningsprofil som for buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter.

Legemiddelverkets omtale av klinisk dokumentasjon, se side 14 i rapporten.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen. Det vises til separat notat fra LIS.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har hatt dialog med leverandør om pristilbud, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 7. oktober 2020.*

Legemidlene som benyttes i LAR-behandling distribueres fra alle tre grossistene i Norge til private apotek. De regionale helseforetakene har inngått distribusjonsavtaler med alle tre grossistene, med en avtalt grossistavanse som tilsier at leverandøren må tilby LIS-priser som ligger om lag [REDACTED] lavere enn maksimalpriser for at det skal være hensiktsmessig for RHF å inngå avtale. Dette gjenspeiles også i minimumsrabatten (15%) som er gjeldende i anbudet som har tilbudsfrist 5.11.2020.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Legemiddelet Suboxone, som benyttes i LAR-behandling i form av sublingvaltablett, er godkjent med ny formulering; sublingvalfilm. De to formuleringene sublingvaltablett og

sublingvalfilm har tilsvarende biotilgjengelighet, og dermed effekt- og sikkerhetsprofil. En sammenligning av legemiddelkostnader viser at disse er i samme sjikt. De to formuleringene vil inngå i samme gruppe i kommende LAR-konkurranse, med påfølgende rangering på bakgrunn av pris. Det er flere leverandører som har markedsføringstillatelse for sublingvaltablett og som kan føre til et lavere kostnadsnivå på sikt.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Legemiddelet Suboxone er fra før tilgjengelig som sublingvaltablett og er nå godkjent med en ny formulering, sublingval film. Siden buprenorfin/nalokson sublingvalfilm er en ny formulering av buprenorfin/nalokson som allerede er i bruk i LAR, kan det forventes at det i all hovedsak er pasienter som i dag får buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter som er aktuelle for behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm. Fagdirektørene anbefaler at Suboxone sublingvalfilm kan tas i bruk til behandling av opioidavhengighet. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra oppstart av avtaler etter åpen anbudskonkurranse LIS 2913, tentativt 1. juni 2021.

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

	Metode	Kommentar
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 7. oktober 2020
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_069_Buprenorfin-nalokson %20Suboxone sublingvalfilm opioidavhengighet-%20hurtig%20metodevurdering-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_069_Buprenorfin-nalokson_%20Suboxone_sublingvalfilm_opioidavhengighet-%20hurtig%20metodevurdering-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf)

NYE METODER

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

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

Oslo 14. oktober 2020

Sak til beslutning: ID2019_069 Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengighet

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_069 Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengighet.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 13.10.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.05.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	26.08.2019
Kontakt med produsent opprettet	26.08.2019
Dokumentasjon mottatt	28.05.2020
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	09.06.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	28.08.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	13.10.2020
Dato mottatt i RHF-ene	14.10.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 15.06.2020, mottatt 01.07.2020
Dato for ny pris gitt	06.10.2020
Dato for prisnotat	07.10.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	92 dager, hvorav 16 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 76 dager.
---	--

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

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 7. oktober 2020

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

ID2019_069: Buprenorfin/nalokson (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengighet

Bakgrunn

Legemiddelet Suboxone er fra før tilgjengelig som sublingvaltablett og er nå godkjent med en ny formulering, sublingval film. Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering der effekt og sikkerhet er oppsummert, vi viser til Metodevurdering av 28.8.2020.

Legemidlene som benyttes i LAR-behandling distribueres fra alle tre grossistene i Norge til deres egne apotek. De regionale helseforetakene har inngått distribusjonsavtaler med alle tre grossistene om et påslag i størrelsesorden slik at leverandøren må tilby rabatt som ligger om lag [redacted] lavere enn maksimalpriser for at det skal være hensiktsmessig for RHF å inngå avtale. Dette gjenspeiles også i minimumsrabatten (15%) som er gjeldende i anbudet som har tilbudsfrist 5.11.2020.

Sykehusinnkjøp har hatt dialog med leverandør om pristilbud, men oppnådde kun marginalt forbedret pristilbud sammenlignet med makspris og som dermed ikke kunne aksepteres jfr forrige avsnitt.

Indivior har 6.10.2020 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for beslutning.

Legemiddelverket fastsatte maksimalpriser 7.10.2020.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
431919	Suboxone, Sublingvalfilm, 2mg/0,5 mg, 28 stk	309,30	Ikke relevant	Ikke relevant
407425	Suboxone, Sublingvalfilm, 8mg/2mg, 28 stk	863,10	Ikke relevant	Ikke relevant
039291	Suboxone Sublingvalfilm, 12mg/3 mg, 28 stk	1452,90	Ikke relevant	Ikke relevant

Dette tilsvarer en månedskostnad på 1 875 NOK med maks-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 16/4 mg daglig slik som i LIS-LAR anbefalingene som gjelder frem til 31.5.2021.

Årskostnaden for Suboxone sublingvalfilm er om lag 22 500 NOK Maks-AUP.



Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket skriver i metodevurderingen: «Sjølvsagt om studien er designa som ein sikkerheitsstudie og EMA påpeiker svakheiter i studiedesignet, tilseier resultata at pasientar som tidlegare er behandla med buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar kan bytte over til tilsvarande dosering av filmformuleringa. Forskjellen i absorpsjon gjer likevel at det er nødvendig med overvaking for symptom på overdosering/underdosering ved bytte mellom sublingvaltablettformulering og film, slik det er presisert i preparatomtalen (sjå avsnitt 1.4.1 og (4)).» (...) og vidare: «Sikkerheitsprofilen til filmformuleringa av sublingval buprenorfin/nalokson skil seg ikkje vesentleg frå tablettformuleringa.» Sykehusinnkjøp anser derfor at effekt- og bivirkningsprofil er tilstrekkelig lik til at kostnadseffektivitet kan vises gjennom en sammenligning av legemiddelkostnader:

Pris	Legemiddelkostnad pr år
Suboxone sublingvaltablett 16/4 mg daglig	██████ LIS-AUP*
Suboxone sublingvalfilm 16/4 mg daglig	22 502 Maks-AUP

*gyldig til og med 31.5.2021.

Budsjettkonsekvenser

Den nye formuleringen sublingvalfilm vil trolig erstatte sublingvaltabletter. Siden ██████████ har en eventuell innføring ingen nevneverdige budsjettkonsekvenser

Betydning for fremtidig anskaffelse

Suboxone sublingvalfilm vil inngå i fremtidig anskaffelse, i samme gruppe som sublingvaltabletter. I nåværende anbud er det bare én leverandør, men det er andre leverandører med markedsføringstillatelse for buprenorfin/nalokson sublingvaltablett som vil kunne delta i konkurransen som har tilbudsfrist november 2020.

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	10-8-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18-8-2020	(Ved behov for to runder)
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	6-10-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	7-10-2020	
Saksbehandlingstid:	59 dager hvorav 50 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 9 dager.	

Oppsummering

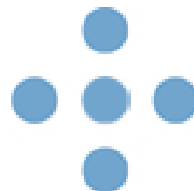
Legemiddelet Suboxone, som benyttes i LAR-behandling i form av sublingvaltablett, er godkjent med ny formulering; sublingvalfilm. De to formuleringene sublingvaltablett og sublingvalfilm har



tilsvarende biotilgjengelighet, og dermed effekt- og sikkerhetsprofil. En sammenligning av legemiddelkostnader [REDACTED] De to formuleringene vil inngå i samme gruppe i kommende LAR-konkurranse, med påfølgende rangering på bakgrunn av pris. Det er flere leverandører som har markedsføringstillatelse for sublingvaltablett og som kan føre til et lavere kostnadsnivå på sikt.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

**Sak 098- 2020 ID 2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i
kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel
eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av
metastatisk plateepitel ikke- småcellet lungekreft.**

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 ID 2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke- småcellet lungekreft til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft.
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 beslutningstidspunkt.

Oslo, 16.10. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjehandling av metastatisk plateepitel ikke- småcellet lungekreft, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 15.10.2020

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

ID 2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av MSD og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk. For pasienter med PD-L1-uttrykk $\geq 50\%$, er Keytruda allerede innført i spesialisthelsetjenesten. Denne metodevurderingen omhandler derfor kun subpopulasjonen av pasienter med PD-L1-uttrykk $< 50\%$. Den første innleveringen var

basert på data fra interimanalyse 2 (IA2) med datakutt 3. april 2018. Legemiddelverket vurderte dokumentasjonen basert på disse dataene i den opprinnelige rapporten, som ble ferdigstilt 31. mars 2020. Det forelå da oppdaterte data med datakutt fra mai 2019. MSD sendte inn oppdaterte data fra Keynote 407, men disse var ikke inkludert i modellen. Oppdatert rapport basert på mer modne overlevelsesdata fra sluttanalyse med datakutt i mai 2019 ble ferdigstilt 30. september 2020 (*se historikk side 5 i rapport 2 av2*). Fra IA2 til sluttanalysen har median oppfølgingstid økt fra 7,8 til 14,3 måneder.

Fra metodevurderingen

Metastatisk ikke-småcellet lungekreft

Lungekreft er den vanligste kreftform på verdensbasis og den tredje hyppigste kreftform i Norge. Lungekreft er kreftformen med høyest mortalitet i Norge. Kreftregisterets rapportering av fem års relativ overlevelse stratifisert etter kreftstadiefordeling (localised, regional, distant, unknown) ved diagnosetidspunktet viser en bedret overlevelse for metastatisk lungekreft de siste fem årsperiodene fram til i dag (2013-17). Selv om overlevelsen har økt de siste 20 årene, er den fremdeles lav (5-års overlevelse cirka 2 %).

Lungekreft er kategorisert i to hovedgrupper: småcellet- og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC utgjør om lag 78 % av alle lungekrefttilfellene. NSCLC klassifiseres videre etter histologi, og de mest vanlige er plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Plateepitelkarsinom, gruppen som her er under vurdering, utgjør om lag 21 % av alle nye lungekrefttilfeller.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastatisk plateepitel NSCLC (non-small cell lung cancer) for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi (karboplatin og vinorelbin) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11-15 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Kreftregisteret estimerer at om 10 år vil det være om lag 3700 nye lungekrefttilfeller årlig, en økning fra 3353 tilfeller i 2018. Legemiddelverket har estimert at om lag 233-251 nye pasienter med PD-L1-uttrykk < 50% hvert år er aktuelle for behandling med pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel.

1.linjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (plateepitel, PD-L1<50%)

Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi

Indikasjon

Pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne.

Pembrolizumab har i tillegg flere andre godkjente indikasjoner. Disse er ikke nærmere omtalt i denne metodevurderingen. Se preparatomtalen for mer informasjon om disse.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death 1), en såkalt PD-1 hemmer.

Pembrolizumab binder til PD-1 og blokkerer interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2, noe som forsterker T-celleresponsen og følgelig antitumorresponsen.

Karboplatin induserer endringer i super-helikskonformasjonen i DNA-kjeden og denne aktiviteten er korrelert med celledød.

Paklitaksel binder og inaktiverer cellenes mikrotubuli og hemmer mitoser.

Dosering

Den anbefalte dosen av pembrolizumab, som en del av kombinasjonsbehandling, er 200 mg hver tredje uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasientene bør behandles med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet. I norsk klinisk praksis behandles pasienter med pembrolizumab i inntil to år.

Bivirkninger

Generelt er frekvensen av bivirkninger for pembrolizumab kombinasjonsbehandling sett å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Fra KN 407-studien var de hyppigst rapporterte grad 3-4 bivirkninger nøytropeni, anemi, trombocytopeni og diaré.

Det henvises til preparatomtalen for en mer detaljert omtale av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

For pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen (metastatisk plateepitel NSCLC, PD-L1 < 50%), anbefaler de nasjonale retningslinjene platinum-dublett, fortrinnsvis karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, som førstelinjebehandling. Det er ingen konsensus om hvilken platinum-dublett som er best. En systematisk oversikt fra 2015 viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de ulike kombinasjonene av platinumbasert kjemoterapi. Etter progresjon på førstelinjebehandling, vil PD-L1 positive pasienter få immunterapi (per i dag atezolizumab) i andrelinje. Dersom pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi blir innført, vil dette fortrenge dagens platinum-dublett som førstelinjebehandling. Som en følge av dette, vil immunterapi som andrelinje ikke lenger være aktuelt.

Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen er karboplatin i kombinasjon med vinorelbin.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra Keynote 407 (KN 407), en direkte sammenlignende, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase tre-studie hvor behandling med pembrolizumab + karboplatin + paklitaksel eller nab-paklitaksel sammenlignes med placebo + karboplatin + paklitaksel eller nab-paklitaksel.

Opprinnelig effektdokumentasjon basert på interimanalyse 2 (datakutt 2018)

Etter en median oppfølgingstid på 7,8 måneder, var median totaloverlevelse (OS) på 15,9 og 11,3 måneder for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. OS data fra mai 2019 var tilgjengelig, men den opprinnelige helseøkonomiske analysen var ikke basert på disse. Dette medførte høy usikkerhet rundt langtidseffekten. Siden resultater fra sluttanalysen (mai 2019) viste en mindre gunstig OS hasard ratio (HR) enn ved IA2 (april 2018), mente Legemiddelverket at den inkrementelle overlevelsesgevinsten i den

opprinnelige analysen kunne være for optimistisk. I den opprinnelige analysen har MSD benyttet registerdata fra Kreftregisteret og det amerikanske SEER-registeret for å modellere langtidseffekt. Legemiddelverket benyttet ikke registerdata direkte i egen opprinnelig hovedanalyse, men registerdata ble benyttet til validering av modellresultatene.

Oppdatert effektdokumentasjon basert på sluttanalyse (datakutt 2019)

Oppfølgingstiden fra IA2 er doblet, og andelen sensurerte gikk ned fra 38 % til 15 % for PFS og fra 63 % til 33 % for OS.

Siden 78,6 % pasienter (av de som fikk etterfølgende behandling) i kjemoterapiarmen fikk immunterapi etter progresjon, har MSD presentert hasard ratio for OS justert for behandlingsbytte (crossover) som en valgmulighet i modellen. Justeringen resulterte i en forbedret relativ OS effekt for pembrolizumab + kjemoterapi fordi justeringen medførte at overlevelsen i kjemoterapiarmen avtok.

Legemiddelverket kan ikke godta justeringen fordi den immunterapibehandlingen som kjemoterapiasientene mottok etter progresjon i KN 407 gjenspeiler det de ville fått i norsk klinisk praksis. Immunterapi, spesifikt nivolumab for pasienter som ikke uttrykker PD-L1 (PD-L1 negative) og atezolizumab for pasienter som uttrykker PD-L1 (PD-L1 positive), basert på LIS-anbud, anbefales som en andrelinjebehandling i de nasjonale retningslinjene. Legemiddelverket mener ujustert analyse vil være representativt for klinisk praksis.

Sikkerhet

Opprinnelig sikkerhetsdata basert på interimanalyse 2 (datakutt 2018)

For alvorlige bivirkninger av grad 3 eller høyere, var det 69,8 % av pasientene som fikk pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og 68,2 % av pasientene som bare fikk kjemoterapi som opplevde én eller flere hendelser i KN407. Modellen inkluderte bivirkninger som ble rapportert hos minst 5 % av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen, samt en alvorlighetsgrad lik 3 eller høyere (anemi, febril nøytropeni, nøytropeni, nedsatt antall nøytrofile, pneumoni, og trombocytopeni). I tillegg ble pneumonitt inkludert i analysen etter innspill fra kliniker.

Oppdatert sikkerhetsdata basert på sluttanalyse (datakutt 2019)

Forekomst av alvorlige bivirkninger av grad 3 eller høyere er sammenlignbar mellom IA2 og sluttanalysen. I sluttanalysen har andel pasienter som får pneumoni og trombocytopeni økt i intervensjons- og komparatorarmen.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse i pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC og PD-L1 < 50% og forutsetninger for denne.

Oppdatert helseøkonomisk analyse basert på sluttanalyse (datakutt 2019)

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn i den oppdaterte analysen er de samme som i den oppdaterte basecase analysen til MSD, med noen endringer, se side 8 i rapport 2.

Med LIS priser er merkostnad per vunnet QALY basert på datakutt 2018 ■■■■■ NOK, og basert på datakutt 2019 ■■■■■ NOK i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Budsjettkonsekvenser

Oppdatert budsjettkonsekvenser basert på sluttanalysen (datakutt 2019)

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på sluttanalysen av KN 407 og antagelsene over er det estimert at å behandle aktuelle PD-L1 < 50 % pasienter med pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 195 MNOK inkl mva i det femte budsjettåret med maks AUP priser. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag ■■■ MNOK inkl mva Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett

Basert på sluttanalysen av KN 407 og antagelsene over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med PD-L1 < 50% med pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi inkludert administrasjonskostnader (maksimum 2 år for pembrolizumab), kostnader knyttet til helsestadiene progresjonfri og progrediert, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 204 MNOK inkl mva i det femte budsjettåret med maks AUP priser. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag ■■■ MNOK inkl mva Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

I den opprinnelige vurderingen konkluderte Legemiddelverket en merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på 961 000 NOK (basert på maksimalpriser uten mva). Den oppdaterte analysen viser at merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår har økt og nå ligger i størrelsesorden 1,2 mill. NOK. I sluttanalysen er det en større andel av pasientene i komparatorarmen som får immunterapi etter at de har progrediert fra kjemoterapi. Dette medfører økte legemiddelkostnader i komparatorarmen og reduserer den relative effektforskjellen mellom intervensjons- og komparatorarmen. I den oppdaterte analysen var reduksjonen i inkrementell nytte (QALY eller leveår) større enn reduksjonen i inkrementelle kostnader, noe som fører til en økt merkostnad per vunnet QALY sammenlignet med den opprinnelige analysen. Med LIS-priser (uten mva) er merkostnad per vunnet QALY for pembrolizumab + kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene ■■■■■ NOK i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har gjennomført forhandlinger med MSD og har mottatt pristilbud, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 12. oktober 2020. Denne saken må ses sammen med en annen sak som omhandler Keytruda (ID2019_025) og behandles i samme møte i Beslutningsforum.

Leverandør har tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
585359	KEYTRUDA SFI 100MG VIAL	29 606,21	■■■■■	■■■■■

Med utgangspunkt i LIS-AUP vil det gi følgende resultat med utgangspunkt i dosering hentet fra SPC:

Månedskostnad: [REDACTED]

Årskostnad: [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverkets analyse av kostnadseffektivitet viser:

Pris	Meirkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP utan mva.	Datakutt 2018: 961 895 Datakutt 2019: 1 156 563

LIS-pris	[REDACTED]
----------	------------

[REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	195 mNOK
LIS-pris inkl. mva	[REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Vil gå inn i anskaffelse for onkologiske legemidler, som er i prosess i disse dager.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

[REDACTED]

Ved positiv beslutning kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart.

Anbefalinger om behandling i andre land

I Sverige anbefaler NT-rådet at Keytruda i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel kan anvendes i første linje til voksne pasienter med metastasert NSCLC av plateepiteltype i god allmenntilstand.

[https://janusinfo.se/download/18.4e17cef4169c3454cd91cc66/1553847118900/Pembrolizumab-\(Keytruda\)-forsta-linjen-NSCLC-190329.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4e17cef4169c3454cd91cc66/1553847118900/Pembrolizumab-(Keytruda)-forsta-linjen-NSCLC-190329.pdf)

I Danmark anbefaler Medicinrådet ikke bruk av denne legemiddelkombinasjonen som mulig standardbehandling til pasienter med plateepitel ikke-småcellet lungekreft, uavhengig av PD-L1 uttrykk. Medicinrådet vurderer at det ikke er et rimelig forhold mellom den kliniske merverdi og de omkostninger kombinasjonsbehandlingen forventes å ha.

<https://medicinraadet.dk/media/2aonlgwk/medicinraadets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-med-kemoterapi-til-planocellulaer-ikke-smaacellet-lungekraeft-vers-1-0-adlegacy.pdf>

NICE i Storbritannia anbefaler:

Pembrolizumab, with carboplatin and paclitaxel, is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for untreated metastatic squamous nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) in adults only if:

- pembrolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier if disease progresses, and
- the company provides pembrolizumab according to the managed access agreement.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta600/resources/pembrolizumab-with-carboplatin-and-paclitaxel-for-untreated-metastatic-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82608889605829>

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft er en alvorlig diagnose. Absolutt prognosetap er beregnet til 11-15 QALY.

Med det aktuelle pristilbud anses denne behandlingen nå å være kostnadseffektiv, gitt det beregnede absolutte prognosetap.

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja

	Metode	Kommentar
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Nei
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Ja – prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering, Rapport 1 av 2
3. Logg metodevurdering, Rapport 2 av 2
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 12. oktober 2020
5. Lenke til rapporter:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_125_Pembrolizumab_Ke_ytruda_1L-metastatisk%20NSCLC%20i%20kombo_%20rapport%201%20av%202-%20hurtig%20MV_offentlig.pdf

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_125_Pembrolizumab_Ke_ytruda_1L-metastatisk%20NSCLC%20i%20kombo_rapport%202%20av%202-%20hurtig%20MV_offentlig.pdf

NYE METODER

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

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

Oslo 15. oktober 2020

Sak til beslutning: ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering (i to rapporter), med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 15.10.2020 klarert at rapporten(e) kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg ID 2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft **Rapport 1 av 2**

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	
Kontakt med produsent opprettet	17.12.2018
Dokumentasjon mottatt	01.07.2019 (første delleveranse 28.02.2019)
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	08.05.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	31.03.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	15.10.2020
Dato mottatt i RHF-ene	15.10.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 27.08.2019, 23.09.2019, 16.10.2019, mottatt 13.09.2019, 04.10.2019, 16.10.2019, 21.11.2019, 16.12.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	12.10.2020

Logg ID 2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft **Rapport 1 av 2**

TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	275 dager, hvorav 28 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 247 dager.

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

Logg ID 2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft **Rapport 2 av 2**

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	17.12.2018, beslutning i Bestillerforum 27.04.2020
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	Ny dokumentasjonspakke Rapport 2 mottatt av Legemiddelverket
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	Rapport 2 ferdigstilt 30.09.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	15.10.2020
Dato for klarert i Bestillerforum	15.10.2020
Dato mottatt i RHF-ene	
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	

Logg ID 2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft **Rapport 2 av 2**

Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	For rapport 2: 124 dager, hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.

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

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Frå: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 12. oktober 2020

Ikkje til offentleg innsyn, jamfør forvaltningsloven (fvl.) § 13, 1. ledd

ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft

Bakgrunn

17. desember 2018 avgjorde Bestillerforum at det skulle utførast ei hurtig metodevurdering hjå Statens legemiddelverk (Legemiddelverket). Når dette er sagt avgjorde Bestillerforum 27. mars 2020 at firmaet måtte levere oppdaterte data og dermed ein oppdatert helseøkonomisk modell. Dette er no gjort og rapporten frå Legemiddelverket vart motteke av Sykehusinnkjøp HF den 5. oktober 2020.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Leverandør har inngjeve fylgjande prisar:

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
585359	KEYTRUDA SFI 100MG VIAL	29 606,21		

Med utgangspunkt i LIS-AUP vil det gje fylgjande resultat med utgangspunkt i dosering henta frå SPC:

Månadskostnad: [Redacted]

Årskostnad: [Redacted]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelet sin analyse av kostnadseffektivitet synar fylgjande:

Pris	Meirkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP utan mva.	Datakutt 2018: 961 895 Datakutt 2019: 1 156 563



LIS-pris	
----------	-------------------------

Budsjettkonsekvensar

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	195 mNOK
LIS-pris inkl. mva	

Betydning for framtidig anskaffing

Vil inngå i anskaffing for onkologiske lækjemiddel som er i prosess i desse dagar.

Prosess

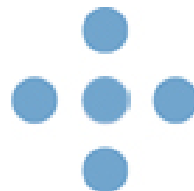
Motteke underlag til forhandling frå Legemiddelverket	5.10.2020	
Førespurnad til leverandør om prisopplysningar	28.09.2020	
Fullstendige prisopplysningar frå leverandør motteke	29.09.2020	
Prisnotat ferdigstilt:	12.10.2020	
Sakshandsamingstid:	7 dagar kor 1 dag i påvente av ytterlegare prisopplysningar frå lækjemiddelfirma. Dette inneber ei reell sakshandsamingstid hjå Sykehusinnkjøp på 6 dagar.	

Oppsummering

Ved positiv beslutning kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Richard A. Våge
Medisinsk rådgjevar



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 099- 2020 ID 2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.
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 ID 2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1 til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil kan innføres i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

Oslo, 16.10. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 15.10.2020

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

ID 2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil kan innføres i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)*.

Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av MSD og godkjent preparatomtale. Behandlingene er sammenlignet med EXTREME (platinumholdig kjemoterapi, 5-fluorouracil og cetuximab) i to kostnad-per-QALY-analyser: en for

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

Fra metodevurderingen

Plateepitelkarsinom hode og hals (HNSCC)

Med hode- og halskreft forstås kreft i leppe, munnhule, nese- og bihuler, svelg, strupe og spyttkjertler. Lymfeknutemetastaser på halsen med ukjent utgangspunkt hører også inn under begrepet hode- og halskreft. Tall fra Kreftregisteret viser at insidensen av hode/halskreft var om lag 820 tilfeller i 2018. Hos cirka 90% av pasientene er histologien plateepitelkarsinom (HNSCC). I Norge er gjennomsnittsalderen for kvinner ved diagnosetidspunktet 67 år, for menn 64 år. Flere menn enn kvinner diagnostiseres. I Europa er det store forskjeller i insidens av hode- og halskreft mellom de forskjellige landene. Risiko for hode- og halskreft er forbundet med genetikk og flere eksterne faktorer. Studier har vist sammenheng mellom sigarettøyking og alkohol og risiko for hode- og halskreft. Humant papillomavirus (HPV) og Epstein-Barr-virus er vist å kunne forårsake henholdsvis orofarynkskreft og nasofarynkskreft. Symptomer på hode- og halskreft avhenger av primærsvulstens lokalisasjon og stadium. Pasienter med kreft i tidlig stadium har vage symptomer, og dette gjør at diagnosen ofte stilles sent. I Norge er 65 % av pasientene i stadium tre eller fire når diagnosen stilles. Ved hode- og halskreft er det ikke alltid mulig å kontrollere lokal sykdom, og derfor er ikke alle pasienter kandidater for kurativ behandling verken i primær situasjon eller ved lokoregionalt residiv. Ved fjernmetastaser er fem års overlevelse 7 %. Aktuell behandling ved metastatisk eller residiverende HNSCC består av stråleterapi, kirurgi og medikamentell behandling. Behandling av kreften og følgetilstander kan få store konsekvenser for pasienten, med smertefulle sår, dårlig tannhelse, påvirket ernæring og talefunksjon. God symptomlindring (smerte, kvalme, lokale infeksjoner, fisteldannelser) og ernæringsfokus er derfor en viktig del av den palliative lindringen.

Alvorlighet og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunkt ved HNSCC er 65 år i Norge, men gjennomsnittsalderen for pasienter som er aktuelle for kjemoterapi (EXTREME-regimet) tilsvarende studiens snittalder på 61 år. Legemiddelverket velger å angi absolutt prognosetap for begge anslåtte aldre. Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 13 og 18 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 160 pasienter med r/m HNSCC er aktuelle for behandling med Keytruda hvert år i Norge, enten som monoterapi eller som kombinasjonsterapi.

Behandling av m/r HNSCC

Behandling med pembrolizumab

Indikasjon

Pembrolizumab har en rekke markedsførte indikasjoner innenfor diagnosene melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), klassisk Hodgkins lymfom (cHL), urotelialt karsinom og avansert nyrecellekarsinom (RCC) i tillegg til hode og hals plateepitelkarsinom (HNSCC).

For HNSCC har pembrolizumab følgende indikasjoner:

- Behandling av tilbakevendende eller metastatisk HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ TPS, og med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi.

Aktuell for denne metodevurderingen:

- Som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 ¹.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death 1), en såkalt PD-1 hemmer. Pembrolizumab binder til PD-1 og blokkerer interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2, noe som forsterker T-celleresponsen og følgelig antitumorresponsen.

Dosering

Som monoterapi: Enten 200 mg hver tredje uke eller 400 mg hver sjette uke. Som del av kombinasjonsbehandling: 200 mg hver tredje uke. Gis som intravenøs infusjon. Pasienten bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Preparatomtalen beskriver anbefalte behandlingsjusteringer ved immunrelaterte bivirkninger.

I norsk klinisk praksis behandler man med PD-L1/PD-1 hemmere i inntil to år, se *kapittel 1.4.3 og 3.2 i metodevurderingsrapporten for nærmere beskrivelse.*

Bivirkninger

Behandling med pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger fra forskjellige organer, gastrointestinale bivirkninger, fatigue, anemi, trombocytopeni, endokrine bivirkninger med mer.

Bivirkningsfrekvenser som observert ved aktuell indikasjon presenteres nærmere i *kapittel 3.4.2 i rapporten.*

For utfyllende informasjon om pembrolizumab, se preparatomtale for Keytruda.

Behandling i norsk klinisk praksis

Ved r/m HNSCC gis palliativ behandling som omfatter både kirurgi, strålebehandling og cytostatika eller immunterapi, ofte i kombinasjon. Aktuelle medikamentelle behandlinger i første linje omfatter kombinasjonsbehandling som EXTREME (platinumholdig kjemoterapi, 5-fluorouracil (5-FU) og cetuksimab), eller monoterapi med cetuksimab eller lavdose metotreksat. I den innsendte analysen er EXTREME benyttet, og Legemiddelverket mener det er en relevant komparator. Avhengig av pasientens alder, almenntilstand og tumorbyrde, kan også andre behandlinger være aktuelle i norsk klinisk praksis.

I andrelinje er nivolumab i bruk hos PD-L1 positive pasienter, markedsført bruk er ikke begrenset utfra PD-L1 status, heller ikke av beslutningsordlyd fra Beslutningsforum..

¹ CPS- Combined positive score», det vil si antallet PD-L1 positive celler (tumorceller, lymfocytter og makrofager) dividert på det totale antallet tumorceller x 100

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Beskrivelse av behandling i norsk klinisk praksis baserer seg på nasjonale behandlingsretningslinjer for hode-halskreft, supplert med informasjon fra kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Klinikerne bekrefter at handlingsprogrammet generelt gjenspeiler norsk klinisk praksis.

Hensikten med palliativ behandling, inkludert kjemoterapi, er å bedre overlevelse og/eller lindre/forebygge symptomer. Behandling av hode- og halskreft omfatter både kirurgi, strålebehandling og cytostatika, ofte i kombinasjon.

I henhold til behandlingsretningslinjene er EXTREME (cetuximab + fluorouracil + platinabasert kjemoterapi) i dag regnet som førstelinjebehandling hos unge pasienter (40-60 år) og pasienter opptil 70 år i god allmenntilstand (ECOG 0-1) med m/r HNSCC.

I november 2017 ble det besluttet at PD-1 hemmeren nivolumab kan innføres til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom med utgangspunkt i hode og halsregionen *etter* førstelinjebehandling (ID2016_070). Ifølge klinikere er denne behandlingen nå tatt i bruk av anslagsvis 50-75 pasienter per år. Disse pasientene behandles i maks to år med nivolumab før pause dersom de har respons på behandlingen. Annen medikamentell behandling er kjemoterapibasert. Ved progresjon eller uakseptable bivirkninger på første linjes kjemoterapi er det ikke lenger grunnlag for å fortsette med samme regime av kjemoterapi.

For mer detaljert beskrivelse av behandlingsretningslinjer, anbefalinger og norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.2, side 18-20 i rapporten.

Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at det i norsk klinisk praksis kan være aktuelt å erstatte flere ulike behandlinger med pembrolizumab kombinasjonsbehandling eller monoterapi ved m/r HNSCC i første linje. Både EXTREME regimet og monoterapi med cetuximab eller metotreksat trekkes fram. *Se kapittel 1.4.3 i rapporten.*

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Keynote 048 (KN 048) studien er en tre-armet studie som undersøkte effekt og sikkerhet av henholdsvis pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi sammenlignet med EXTREME hos pasienter med r/m HNSCC i første linje. Dette var en åpen, randomisert, kontrollert fase III studie. I KN 048 ble det observert en statistisk signifikant forlenget totaloverlevelse (OS) hos PD-L1 positive (CPS $\geq$ 1) pasienter; median OS for pembrolizumab monoterapi og –kombinasjonsterapi var henholdsvis 12,3 og 13,6 måneder, mens median OS i EXTREME armen var om lag 10,3 måneder. Det er ikke vist noen signifikante forskjeller i OS for PD-L1 negative pasienter, og det er ikke vist signifikante forskjeller for progresjonsfri overlevelse (PFS) for hverken PD-L1 positive eller –negative pasienter.

Overlevelsesgevinsten er klinisk relevant, og Legemiddelverket mener resultatene fra KN 048 generelt er overførbare til norsk klinisk praksis. Ettersom KN 048 studien kun inkluderte pasienter med relativt god allmenntilstand, og som man forventet ville tåle behandling med kjemo-immunterapi, informerer studien kun om relativ effekt og sikkerhet hos denne pasientgruppen. I norsk klinisk praksis vil det være aktuelt å behandle også pasienter med dårligere allmenntilstand med pembrolizumab monoterapi.

Sikkerhet

For pembrolizumab monoterapi ble det observert 16,7 % legemiddelrelaterte bivirkninger (grad 3-5), mens det tilsvarende var 69-71 % for kombinasjonsbehandlingene med pembrolizumab og cetuximab.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i firma sitt base case analysen bortsett fra en del endringer, *se side 6 i rapporten*.

I analysene Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med EXTREME:

620 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi

700 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Kostnaden per vunnet leveår er henholdsvis 430 000 NOK og 480 000 NOK for pembrolizumab i monoterapi og pembrolizumab i kombinasjonsterapi.

Dersom gjeldende LIS AUP legges til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse, blir resultatene som følger:

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Kostnaden per vunnet leveår er henholdsvis ██████████ og ██████████ for pembrolizumab i monoterapi og pembrolizumab i kombinasjonsterapi.

MSD sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i disse analysene er gjengitt i *tabell 5 og 6, side 9 i rapporten*.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med pembrolizumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 120 MNOK inkl mva i det femte budsjettåret basert på maks AUP priser. Basert på LIS priser blir budsjettkonsekvensen på om lag ██████████ inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i tråd med markedsført indikasjon vurdert behandling med pembrolizumab mono- og kombinasjonsterapi for *PD-L1 positive* pasienter. I Legemiddelverkets analyse er IKER 620 000 og 700 000 for henholdsvis monoterapi og kombinasjonsterapi med pembrolizumab, basert på maks AUP. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i relativt modne PFS og OS data, men det er likevel knyttet noe usikkerhet til framskriving av effekt. I studien ble pasientene fulgt i median 10 - 13 måneder, noe som vurderes som relativt kort sammenlignet med en tidshorisont på 20 år som er benyttet i MSD sitt basecase. Legemiddelverket vurderer at en tidshorisont på

15 år, slik som ble benyttet i en metodevurdering av en sammenlignbar indikasjon i andre linje, reduserer usikkerheten i et langtidsperspektiv, og har benyttet dette i sin hovedanalyse. Alle pasientene hadde avsluttet studiebehandling i KN 048 på analysetidspunktet, i studien ble pembrolizumab gitt i maks to år slik som i norsk praksis, og det er derfor knyttet mindre usikkerhet til legemiddelutgifter i analysen. Behandling med pembrolizumab monoterapi er forbundet med betydelig mindre bivirkninger enn både pembrolizumab kombinasjonsterapi og EXTREME regimet. Dersom pembrolizumab innføres, vil man grunnet kjemoterapiens noe raskere innsettende terapeutiske effekt (relativt til immunterapi) ønske å gi kombinasjonsbehandlingen primært til relativt unge pasienter med god allmenntilstand, lav CPS skår, hurtigvoksende sykdom og stort eller truende tumorvolum. Dersom man *ikke* tror at kjemoterapien vil ha noen mereffekt relativt til immunterapi alene, blant annet hos pasienter med høy CPS skår og/eller lavvolum tumorbyrde, vil man ønske å gi monoterapi og ikke risikere å utsette pasienten for bivirkninger knyttet til kjemoterapien. Man vil også ønske å gi monoterapi til pasienter som man antar at ikke vil tåle kjemoterapi.

I norsk klinisk praksis er EXTREME regimet i dag regnet som førstevalg. I praksis kan ikke denne behandlingen gis til flesteparten av pasientene med m/r HNSCC, ettersom relativt mange av dem har for dårlig allmenntilstand til å kunne tåle det. Basert på relevant litteratur og innspill fra klinikere vurderer Legemiddelverket at også sykere pasienter med en dårligere prognose kan ha nytte av pembrolizumab monoterapi, men at relativ effekt (både rene effektstørrelser og forholdet mellom disse) i norsk klinisk praksis vil kunne være av en annen størrelsesorden enn det som er vist i KN 048. Dette har ikke vært mulig å beregne i innsendt analyse. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere om det er vesentlig forskjell i IKER for denne gruppen pasienter sammenlignet med den gruppen som er inkludert i innsendte analyser.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har gjennomført forhandlinger med MSD og har mottatt pristilbud, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 12. oktober 2020. Denne saken må ses sammen med annen sak som omhandler Keytruda, (ID 2018_125), og behandles i samme møte i Beslutningsforum.

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	LIS-AIP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
585359	KEYTRUDA SFI 100MG VIAL	29 606,21		

Med utgangspunkt i LIS-AUP vil det gi følgende resultat med utgangspunkt i dosering hentet fra SPC:

Månedskostnad:

Årskostnad:

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverkets analyse av kostnadseffektivitet viser:

Pris	Meirkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP utan mva.	620 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi 700 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

LIS	
-----	---

Legemiddelverket

Budsjettkonsekvenser

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	120 mNOK
LIS pris inkl. mva	

Betydning for framtidig anskaffelse

Vil inngå i anskaffelse for onkologiske legemidler, som er i prosess i disse dager.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Ved positiv beslutning kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart.

Anbefalinger om behandling i andre land

I Sverige anbefaler Nya terapi 29. mai 2020 denne behandlingen ved metastaserende eller residiverende inoperabel HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 ≥ 1 etter CPS metoden.

[https://janusinfo.se/download/18.d7dd17917250a74628425e3/1590760742501/Pembrolizumab-\(Keytruda\)-huvud-och-halscancer-200529.pdf](https://janusinfo.se/download/18.d7dd17917250a74628425e3/1590760742501/Pembrolizumab-(Keytruda)-huvud-och-halscancer-200529.pdf)

Medicinrådet i Danmark anbefaler 25. juni 2020 denne behandlingen ved residiverende eller metastatisk HNSCC, hvis tumor uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

https://medicinraadet.dk/media/i3tbi2zd/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-til-hoved-halskr%C3%A6ft-1-linje-vers-1-0_adlegacy.pdf

I Storbritannia er denne metoden under vurdering hos NICE. Forventet publikasjonsdato 25. november 2020.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10181>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals er alvorlige diagnoser. Absolutt prognosetap er beregnet til 13-18 QALY.

Med det aktuelle pristilbud anses denne behandlingen nå å være kostnadseffektiv, gitt det beregnede absolutte prognosetap.

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil kan innføres i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.

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

	Metode	Kommentar
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Ja – prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 12. oktober 2020
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_025 Pembrolizumab Ke ytruda_%201.linje%20plateepitelkarsinom%20i%20hode%20og%20hals%20-%20H%20vurdering%20offentlig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_025_Pembrolizumab_Ke_ytruda_%201.linje%20plateepitelkarsinom%20i%20hode%20og%20hals%20-%20H%20vurdering%20offentlig.pdf)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo 15. oktober 2020

Sak til beslutning: ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 15.10.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg ID 2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.02.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	18.03.2019
Kontakt med produsent opprettet	15.02.2019
Dokumentasjon mottatt	23.01.2020
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	23.03.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	07.02.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	08.10.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	15.10.2020
Dato mottatt i RHF-ene	15.10.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	12.10.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	

Logg ID 2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1

Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	259 dager, hvorav 74 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 185 dager.

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

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Frå: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 12. oktober 2020

Ikkje til offentleg innsyn, jamfør forvaltningsloven (fvl.) § 13, 1. ledd

ID2019_025: Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.

Bakgrunn

Den 18. mars 2019 fatta Bestillerforum avgjerd om å gjennomføre ei hurtig metodevurdering av ovannemnde rapport. Denne rapporten fekk Sykehusinnkjøp HF, Nye metoder, oversendt den 8. oktober 2020.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	LIS-AIP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
585359	KEYTRUDA SFI 100MG VIAL	29 606,21	[Redacted]	[Redacted]

Med utgangspunkt i LIS-AUP vil det gje fylgjande resultat med utgangspunkt i dosering henta frå SPC:

Månadskostnad: [Redacted]

Årskostnad: [Redacted]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelet sin analyse av kostnadseffektivitet synar fylgjande:

Pris	Meirkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP utan mva.	620 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi 700 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi



LIS pris	
----------	---

I ljøs av at det har vore høgt arbeidspress hjå Legemiddelverket

Budsjettkonsekvensar

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	120 mNOK
LIS pris inkl. mva	

Betydning for framtidig anskaffing

Vil inngå i anskaffing for onkologiske lækjemiddel som er i prosess i desse dagar.

Prosess

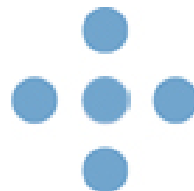
Motteke underlag til forhandling frå Legemiddelverket	8.10.2020	
Førespurnad til leverandør om prisopplysningar	28.09.2020	
Fullstendige prisopplysningar frå leverandør motteke	29.09.2020	
Prisnotat ferdigstilt:	12.10.2020	
Sakshandsamingstid:	4 dagar kor 1 dag i påvente av ytterlegare prisopplysningar frå lækjemiddelfirma. Dette inneber ei reell sakshandsamingstid hjå Sykehusinnkjøp på 3 dagar.	

Oppsummering

Ved positiv beslutning kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Richard A. Våge
Medisinsk rådgjevar



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 100-2020 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

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

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

Formål

Vedlagt følger oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 13. oktober 2020. De som er **gule** mangler beslutning.

Det gjøres særskilt oppmerksom på at oversikten også inneholder kostnad per QALY med priser som er unntatt offentlighet. Derfor er saksdokumentene i denne saken unntatt offentlighet, jf. off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 13. oktober 2020 tas til orientering.

Oslo, 16. oktober 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder,

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Sykdomsområde	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning (kun første beslutning ligger i listen)
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000	
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektaltumor	660 000 - 850 000	
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakreft 1. linje	810 000	
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	

	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000	
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	
	ID2015_013	Blincyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekomensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	

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

	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuzumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linje"	874 018	
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**	
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*	
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	

	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC_ ALK positiv	1 490 000	
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000	
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*	
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	
	ID2017_074	Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovir	HIV	NA*	
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	

	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000	
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*	
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na	
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000	
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner	
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*	
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000	
Ferdigstilt 2019						
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner	
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*	
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na	
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh		
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*	
	ID2018_059	Ninlaro	lksazomib	myelomatose	*	
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	
	ID2018_085	Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na	
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill	
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	

	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na	
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na	
	ID2017_114	Veyvondi	vonicoq alfa	Von Willebrands sykdom	na	
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na	
	ID2018_048	Delstrigo	virin, lamivudin og tenofovir diso	HIV	na	
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfatemi	> 11 millioner	
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner	
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner	
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na	
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilson's sykdom	na	
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*	
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na	
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na	
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000	
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na	
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)	
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)	
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na	
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	na	

	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000	
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA	
	ID2018_031 FINOSE	Tecentrig	Atezolizumab i kombinasjon me	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*	
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na	
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na	
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000	
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000	
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na	
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na	
	ID2018_090	palbociklib	lbrance	ca mammae	1 300 000	
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na	
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000	
	ID2018_059 oppdateri	Ninlaro	lksazomib	myelomatose	2 700 000	
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na	
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)		
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000	

	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	
	ID2018_040	Emplicity	elotuzumab	myelomatose	na	
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	hereditært angioødem	na*	
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	(minst?) 2,4 millioner	
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytoppenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner	
Ferdigstilt 2020						
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne		
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na	
	ID2019_002	Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000	
	ID2019_051	Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**	
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overiepitel eggleder peretonea	400 000	
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na	
	ID2018_112	Symkevi	tesacaftor og ivacaftor	Cystisk fibrose	8,4 millioner og 7 millioner*	
	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000	
	ID2017_070	Xgeva	Denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na	
	ID2018_023	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	Na	
	ID2019_107	Zejula	Niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner	
	ID2017_031	Xermelo	Telostristat	Til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	21.sep.20
	ID2013_033	Jakavi	ruxolitinib	Til behandling av myelofibrose	750 000	Nei i juni 2020, Ja sept.2020
	ID2019_060	Vivitrol	Naltrekson depotinjeksjoner	Til bruk i LAR	Na	
	ID2019_098	Rinvoq	upadacitinib	Til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.	Na	
	ID2017_034	Nerlynx	neratinib	Til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.	740 000	
	ID2018_014	Erleada	apalutamid	kastrasjonresistent ikke metastatisk prostatakreft	611 000	
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000	

	ID2018_100	Palynsiq	Pegvaliase	Føllingssykdom	Na	
	ID2019_120	Cosentyx	Sekukinumab	Ikke radiografisk aksial spondylitt	Na	21.sep.20
	ID2019_065	Bavencio/Inlyta	avelumab/aksitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	1,4 mill	
	ID2019_046	Zynteglo	(autologe CD34+-celler som uttrykker β A-T87Q-globin genet	Behandling av transfusjonsavhengig β -talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har β 0/ β 0 genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA- kompatibel donor tilgjengelig.	Na	
	ID2020_051	Lokelma	Natriumzirkonium-syklosilikat	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt	Na	
	ID2019_053	Kadcyla	Trastuzumabemtansin	Adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuder etter neoadjuvant taksanbasert og HER2- rettet behandling	334 000	
	ID2018_135	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer	Behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.	Na	
	ID2019_069	Subuxone film	Buprenofin/nalokson	LAR	Na	
September	ID2019_088	Beovu	Brolizucizumab	Alders relatert makuladegenerasjon	Na	
	ID2019_040	Mayzent	siponimod	Sekundær progressiv MS	Na	
	ID2019_038	Vyndagel	tafamidis	Transtyretin amyloid kardiomyopati	2,9-3 millioner	
	ID2019_016	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	
	ID2015_010	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	
Oktober	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab- paklitaksel ved førstelinjehandling av metastatisk plateepitel ikke små- celle lungekreft	1,2 millioner	
	ID2020_005	Jyselica	filgotinib	moderat til alvorlig revmatoid artritt	Na	
	ID2018_077	Trecondi	treosulfan	i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT)	Na	

	ID2019_115	Roslytrec	entrectinib	ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft	Na	
	ID2019_025	Keytruda	pembrolizumab	førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	620 000-700 000	



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 101– 2020 Eventuelt



Møtedato: 26.10 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 101– 2020 Eventuelt A – Globale helseprioriteringers tilgang til taushetsbelagte opplysninger for forskning

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