



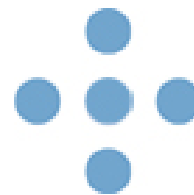
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 18.10.2022

Kl.: 08.00 – 09.15

Sted: Teams



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

Kopi:

Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Martin Lerner, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.

Vår ref.:
22/00028

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

Sted/Dato:
Oslo, 18. oktober 2022

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 18. oktober 2022 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Tirsdag 18. oktober 2022 klokka 08:00 – 09:15
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

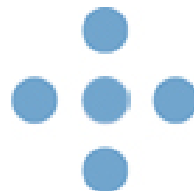
Vedlegg

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 128–2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

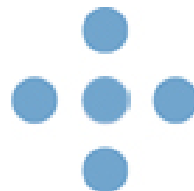
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 18. oktober 2022.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 128-2022	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 129-2022	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 26. september 2022
Sak 130-2022	ID2019_102 Imlifidase (Idefix) til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor - Revurdering
Sak 131-2022	ID2019_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger - Ny vurdering
Sak 132-2022	ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling – Revurdering
Sak 133-2022	ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi
Sak 134-2022	ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$
Sak 135-2022	ID2020_107 Roksadustat (Ervanzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)
Sak 136-2022	ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihule-betennelse med nesepolypper (CRSwNP)
Sak 137-2022	ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har

	respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling
Sak 138-2022	ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv eller negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)
Sak 139-2022	ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)
Sak 140-2022	ID2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – Revurdering
Sak 141-2022	ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling – Revurdering
Sak 142-2022	ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon – Revurdering
Sak 143-2022	ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. MT-trukket
Sak 144-2022	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder
Sak 145-2022	Eventuelt

Oslo, 11. oktober. september 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 129– 2022 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. september 2022

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 26. september 2022 til godkjenning.

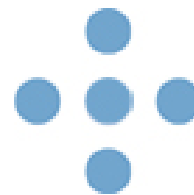
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. september 2022 godkjennes.

Oslo, 11. oktober 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. september 2022



Protokoll – (godkjent)

Vår ref.:
22/00028

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

Sted/Dato:
Oslo, 18.10.2022

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	26. september 2022 klokka 08:00 – 09:30
Møtested:	Teams

Tilstede

Navn:	
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Cecilie Daae	adm. direktør, Helse Nord RHF
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Observatører:	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Sekretariatet:	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder
Mirjam Helene Pletanek Klingenberg	kommunikasjonsrådgiver, Helse Vest RHF
Bisittere:	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Bjørn Egil Vikse	fagdirektør, Helse Vest RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Björn Gustafsson	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Martin Lerner	avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (sekretariat Bestillerforum)

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Olav V. Slåttebrekk, assisterende helsedirektør (observatør)
	Torbjørn Akersveen, observatør fra de Regionale brukerutvalgene

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Sak 111-2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 112-2022 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 29. august 2022

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 29. august 2022 godkjennes.

Sak 113-2022 ID2020_092 Transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitaking ved mistanke om prostatakreft

Beslutning:

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

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

Både transperineal- og transrektal biopsitaking er i bruk i klinisk praksis i Norge i dag. Transrektal biopsitaking medfører en høyere risiko for alvorlige infeksjoner enn transperineal biopsitaking. Transperineal biopsitaking kan innføres som rutine ved alle sykehus, og transrektal biopsitaking bør utfases når lokale forhold som tilgjengelige lokaler, kompetanse og kapasitet er på plass, og med mål om utfasing senest innen utgangen av 2023.

**Sak 114-2022 ID2017_076 Buprenorfin/nalokson (Zubsolv)
sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet**

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en 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 (Zubsolv) sublingvaltablett innføres til behandling av opioidavhengighet.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk ved start av avtaleperiode, tentativt 01.11.2023.

**Sak 115-2022 ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av
progressiv kronisk fibroserende interstitiell
lungesykdom**

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.

Beslutningen omfatter ikke pasienter med idiopatisk lungefibrose (IPF).

1. Nintedanib (Ofev) innføres ikke til behandling av andre kronisk fibroserende interstitielle lungesykdommer med en progressiv fenotype hos voksne (ikke-IPF PF-ILD).
2. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 116-2022 ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive pasienter

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. Fedratinib (Inrebec) innføres til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive pasienter.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av nye onkologianbud.

Sak 117-2022 ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling

Beslutning:

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

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

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.
2. Prisen på kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 118-2022 ID2020_067 Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere

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. Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin innføres til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.11.2022.

Sak 119-2022 ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

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) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 120-2022 ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med HER2-positiv serøs endometriekreft

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. Trastuzumab til intravenøs infusjon innføres i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til behandling av pasienter med HER2-positiv serøs endometriekreft.

2. Behandling med trastuzumab ved HER2-positiv serøs endometriekreft gis utenfor godkjent indikasjon. Pasienten skal informeres om årsaken til dette og hva det innebærer.
3. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 121-2022 ID2019_125 Cefiderokol (Fetcroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter

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. Cefiderokol (Fetcroja) kan benyttes til behandling av alvorlige infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative bakterier hos voksne hvor det ikke foreligger andre behandlingsalternativer og etter å ha rådført seg med overlege i infeksjonsmedisin ved regionssykehus.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 122-2022 ID2021_109 Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg

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. Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon innføres til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 123-2022 ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling - Revurdering

Beslutning:

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

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

1. Pemigatinib (Pemazyre) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.
2. Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

**Sak 124-2022 ID2019_061 / ID2020_003 / ID2019_043 /
ID2017_020 Eculizumab (Soliris) til behandling av
paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypisk
hemolytisk uremisk syndrom, relapserende
neuromyelitis optica spectrum disorder og
behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis**

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. Eculizumab (Soliris) innføres ikke til nye pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.

Eculizumab (Soliris) innføres ikke til nye pasienter med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

Eculizumab (Soliris) innføres ikke til nye pasienter med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.

Eculizumab (Soliris) innføres ikke til nye pasienter med refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR).

2. Alexion, leverandøren av Soliris, har ikke levert dokumentasjon til metodevurderinger. Prisen på legemiddelet er svært høyt og det er med dagens pris ikke sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt basert på tilgjengelig dokumentasjon.

3. Beslutningsforum ber fagdirektørene gå i dialog med klinikerne for å utvikle kriterier for videreføring og eventuelt avslutning av behandling med Soliris for pasienter som allerede er under behandling med legemiddelet.

Sak 125-2022 Invitasjon til deltagelse i Nye metoder sine referansegrupper

Beslutning:

Invitasjon til organisasjoner med forespørsel om deltagelse i Nye metoder sine referansegrupper godkjennes og kan sendes ut.

Sak 126-2022 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 19. september 2022 tas til orientering.

Sak 127-2022 Eventuelt

Ingen saker til eventuelt.

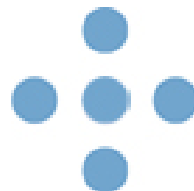
Oslo 18. oktober 2022

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Cecilie Daae
Helse Nord RHF



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 130 – 2022 ID2019_102 Imlifidase (Idefirix) til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor – Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_102 Imlifidase (Idefirix) til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor - Revurdering.

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. Imlifidase (Idefirix) innføres ikke til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet mot vevstyper (HLA) og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.
2. Prisen på legemidlet er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.
3. Med den svært store usikkerheten knyttet til nytten av metoden, er det behov for en betydelig redusert pris for at metoden skal vurderes på nytt.

4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_102 Imlifidase (Idefix)* til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor – Revurdering.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 10.10.2022

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_102 Imlifidase (Idefix) til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Imlifidase (Idefix) ikke innføres til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet mot vevstyper (HLA) og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.

Prisen på legemidlet er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.

Med den svært store usikkerheten knyttet til nytten av metoden, er det behov for en betydelig redusert pris for at metoden skal vurderes på nytt.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har tidligere gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket vurderte prioriteringskriteriene opp mot nytte, ressursbruk og alvorlighetsgrad ved bruk av imlifidase (Idefix) til desensibiliserende behandling av voksne i forbindelse med nyretransplantasjon i henhold til bestilling *ID2019_002 Imlifidase (Idefix) til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch*

mot en tilgjengelig, avdød donor, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tok utgangspunkt i dokumentasjon fra Hansa Biopharma.

Det ble i beslutningsforum for Nye Metoder 20.06.22, sak 078-2022¹ fattet følgende beslutning:

1. Imlifidase (Idefix) innføres ikke til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet mot vevstyper (HLA) og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.
2. Prisen for legemidlet er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sykehusinnkjøp har mottatt et nytt pristilbud datert 01.07.2022, og basert på det utarbeidet et nytt prisnotat.

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

Fra tidligere metodevurdering

Om sykdommen

Kronisk nyresvikt i endestadiet er den alvorligste graden av kronisk nyresvikt og forekommer når nyrefunksjonen har falt til under 10 % av normal kapasitet. De vanligste årsakene er diabetes og hypertensjon. Sykdommen er vanligst blant eldre. I endestadiet av kronisk nyresvikt er nyreerstattende behandling i form av dialyse eller nyretransplantasjon nødvendig for å holde pasienten i live. Nyretransplantasjon er den foretrukne behandlingsformen.

Omtrent en tredjedel av pasientene som står på venteliste for nyretransplantasjon blir klassifiserte som sensibiliserte ettersom de har en immunologisk barriere som gjør transplantasjon vanskelig. Gjennom tidligere eksponering for fremmed vev gjennom for eksempel svangerskap, blodoverføring eller tidligere transplantasjoner har pasienten dannet antistoff mot humane leukocyttantigen (HLA). Transplantasjon hos pasienter som har donorspesifikke antistoff gir økt risiko for antistoffmediert frastøting etter transplantasjonen. Graden av sensibilisering blir vurdert hos alle pasienter som står på venteliste for nyretransplantasjon. Omtrent 15 % av pasientene blir regnet som høysensibiliserte. Pasienten har da en HLA-profil som reagerer med ≥ 80 % av donorene. For slike pasienter, er sannsynligheten for å finne en HLA-kompatibel nyre veldig lav.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen. Legemiddelverket anser kronisk nyresvikt i endestadiet som en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden er større for pasienter som ikke kan bli transplantert enn for pasienter som kan gjennomgå transplantasjon.

Pasientgrunnlag i Norge

I Norge har Oslo Universitetssykehus nasjonal funksjon for nyretransplantasjoner, og det blir utført mellom 240 og 300 nyretransplantasjoner årlig. Transplantasjon av nyre fra avdød donor er vanligst, og i 2020 var 172 av transplantasjonene med nyre fra avdød donor. Antallet pasienter som venter på nyretransplantasjon i Norge er økende, og ved årsskiftet 2020/2021 stod 414 personer i kø for å bli transplanterte.

De pasientene som er aktuelle for imlifidase-behandling er høysensibiliserte mot HLA og er uten levende donor. Det står under 20 slike pasienter på venteliste for nyretransplantasjon i Norge i dag. Pasienter som får imlifidase må regne med maksimal immunsuppressiv behandling i minst ett år etter transplantasjon. Pasientene må derfor tåle høye doser immunsuppressive legemidler over tid, og i

¹ [Beslutningsforum 20062022 Protokoll.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

praksis er det derfor bare noen få pasienter som er egnet for transplantasjon med imlifidasebehandling. Klinikerne estimerer at det er aktuelt å behandle 1 til 2 pasienter årlig med imlifidase.

Behandling med imlifidase (Idefirix)

Imlifidase fikk status som "orphan drug" av EMA i 2017.

Indikasjon

Desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv crossmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. Bør bare brukes til pasienter som sannsynligvis ikke vil være aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelige nyre, inkludert prioriteringsprogram for pasienter med svært høy sensibilitet.

Virkningsmekanisme

Imlifidase er en cysteinprotease som er utvunnet fra et enzym som bryter ned immunglobulin G (IgG). Imlifidase spalter de tunge kjedene til alle underklasser av humant IgG, men ikke andre immunoglobuliner. Spaltingen fører til at nivået av donorspesifikke antistoff (DSA) blir redusert slik at transplantasjon blir mulig.

Dosering

Anbefalt dose er 0,25 mg/kg administrert som en enkeltdose helst innen 24 timer før transplantasjon. En dose er tilstrekkelig for konvertering av crossmatch hos de fleste pasientene, men en tilleggsdose kan administreres innen 24 timer etter den første dosen.

Bivirkninger

De vanligste alvorlige bivirkningene i kliniske studier var lungebetennelse og sepsis. De vanligste bivirkningene var infeksjoner (inkludert lungebetennelse, urinveisinfeksjon og sepsis), smerte på infusjonsstedet, infusjonsrelaterte reaksjoner, økt alanin-aminotransferase, økt aspartataminotransferase, myalgi, hodepine og rød hud.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Idefirix.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Ifølge klinikere finnes det ikke spesifikke nasjonale behandlingsretningslinjer for høysensibiliserte pasienter, men etter den nasjonale nyretransplantasjonsprotokollen settes de på venteliste for transplantasjon. De vil dermed kunne få tilbud om HLA-forenlig organ, men sannsynligheten for å finne en HLA-kompatibel nyre er veldig lav.

Transplantasjon er den foretrukne behandlingsformen for pasienter med kronisk nyresvikt i endestadiet. Beslutningen om hvorvidt en pasient skal transplanteres er sammensatt, og blir påvirket av blant annet pasientens HLA-sammensetning, pasientens HLA-antistoffprofil og grad av sensibilisering, blodtype og tid på venteliste for transplantasjon. Dersom pasienten har høye nivåer av HLA-antistoff mot donororganet, er transplantasjon kontraindisert. Når det blir identifisert en potensiell nyre fra en avdød donor blir det gjennomført en crossmatchtest. Det blir bare gjennomført transplantasjon dersom crossmatchtesten er negativ. Det finnes alternative desensibiliseringsprotokoller som kan muliggjøre transplantasjon hos sensibiliserte pasienter. Disse innebærer bruk av blant annet plasmautskiftning og intravenøst immunglobulin og anti-CD20-antistoff brukt utenfor godkjent indikasjon. Ettersom disse behandlingene i liten grad blir brukt til pasienter som skal transplanteres med nyre fra avdød donor, er de ikke relevante som sammenligningsgrunnlag i denne metodevurderingen.

Alle transplantasjonspasienter får tett oppfølging og immunsuppressiv behandling etter gjennomført transplantasjon. Immunsuppressiv behandling følger den nasjonale behandlingsprotokollen for

nyretransplantasjon. Langtidseffekt av transplantasjon avhenger både av kvaliteten på donornyra og av hvor effektiv den etterfølgende, livslange immunosupprimerende behandlingen er.

Det er i dag variasjon mellom ulike land i hvilke behandlingsprotokoller som benyttes etter nyretransplantasjon og det er ikke etablert standardiserte protokoller for pasienter behandlet med imlifidase. Ved en eventuell innføring av imlifidase (Idefirix) vil derfor det norske kliniske miljøet bidra i et skandinavisk samarbeid for å utarbeide standardiserte behandlingsprotokoller for etterfølgende immunsuppressiv behandling.

Komparator

Legemiddelverket mener at langvarig dialyse er relevant komparator for høysensibiliserte pasienter med positiv crossmatch.

Dialysebehandling

Det er to typer dialyse som er aktuelle: hemodialyse (HD) og peritonealdialyse (PD). Dialyse er en svært inngripende og omfattende behandlingsform. Hemodialyse tar vanligvis 3-5 timer hver gang og må gjennomføres tre ganger per uke, som oftest på sykehus. Peritonealdialyse må gjøres daglig og kan utføres hjemme. Langvarig dialyse fører til komorbiditeter, som hjerte- og karsykdom, arteriosklerose og dårlig skjeletthelse.

Effektdokumentasjon

Hansa Biopharma har sendt inn dokumentasjon fra seks kliniske studier med tilhørende oppfølgingsdata. Det er hovedsakelig resultatene fra tre åpne, multisenter, enarmede kliniske studier (03, 04, 06) som er benyttet ved vurdering av effekt av imlifidase i denne metodevurderingen. Dette er de samme studiene som lå til grunn for innvilget markedsføringstillatelse i EMA. En oppfølgingsstudie, beskrevet i artikkel av Kjellmann et al., inkluderer data i inntil tre år for pasienter fra de pivotale kliniske studiene og er relevant for denne metodevurderingen. Det åpne, ukontrollerte designet ble godtatt av EMA på grunnlag av at tilstanden er sjelden og alvorlig, og at det ikke finnes gode desensibiliseringsprotokoller for disse pasientene. Organsvikt er dødelig uten behandling og placebokontrollerte studier vil derfor være uetisk.

Primærendepunktene i studiene 04 og 06 var reduksjon i anti-HLA-antistoffnivå og konvertering fra positiv til negativ crossmatch i løpet av 24 timer. Sekundærendepunkt målte graftoverlevelse og -funksjon i inntil 6 måneder etter transplantasjon. I 03-studien samsvarte sekundærendepunktene med endepunktene i studiene 04 og 06. Resultatene er i hovedsak deskriptive, og til dels retrospektive. Studiene inkluderte totalt 46 pasienter, hvorav 39 pasienter med høy sensitivitet mot HLA og positiv crossmatch som har fått nyrer fra døde eller levende donorer.

Kort oppsummert ble det vist at:

- Forekomsten av anti-HLA-antistoff ble raskt redusert og fjernet, og gjorde transplantasjon mulig. Antistoffene kommer tilbake etter transplantasjon.
- Forekomsten av antistoffmedierte frastøtingsreaksjoner var 38 % i løpet av de 6 første månedene
- Nyrefunksjon etter transplantasjon ble vurdert som god eller tilstrekkelig god hos de fleste pasientene (>90 %) etter 6 måneder.
- Det finnes noe oppfølgingsdata (inntil tre år) for 16 pasienter. Langtidsdata for graftoverlevelse, og dermed framtidig behov for dialyse, og pasientoverlevelse er usikre.

Legemiddelverkets vurdering

Det er svært få pasienter med i studiene, ingen kontrollgruppe og kort oppfølgingstid og dette representerer dermed en usikkerhet i resultatene.

Studieresultatene viser at imlifidase reduserer anti-HLA-antistoffer og konverterer de fra positiv til negativ crossmatch, men at enkelte pasienter vil ha behov for mer enn én dose imlifidase. Både data for effekt, sikkerhet og bivirkninger er sparsomme, og gjelder for en heterogen populasjon som bare delvis er relevant for norsk klinisk praksis.

Det finnes ikke langtidsdata på graftoverlevelse etter bruk av imlifidase. Basert på tilgjengelig litteratur om graftoverlevelse hos pasienter med høy sensibilitet mot HLA, er det, i samarbeid med klinikere, vurdert som sannsynlig at median graftoverlevelse for pasienter som er aktuelle for imlifidase kan ligge rundt 7 til 8 år. Estimaten er basert på en forutsetning om at graftoverlevelsen hos pasienter transplantert med imlifidase ikke er dårligere enn hos andre transplantasjonspasienter med høy risiko for frastøtingsreaksjoner. Det er stor usikkerhet knyttet til dette estimatet.

Livskvalitet hos pasienter transplantert etter bruk av imlifidase er ikke målt, men ettersom livskvalitet ved livslang dialyse generelt er vesentlig lavere enn hos nyretransplanterte pasienter, er behandling med imlifidase med etterfølgende transplantasjon ventet å gi pasientene en livskvalitetsgevinst. Størrelsen på denne livskvalitetsgevinsten er ikke mulig å tallfeste.

Helseøkonomi

Legemiddelverket mener at primærendepunktet i 04 og 06-studien med reduksjon av anti-HLA-antistoff med konvertering fra positiv til negativ crossmatch er relevant, men at det viktigste endepunktet i et helseøkonomisk perspektiv, er nyregraftoverlevelse etter transplantasjon ettersom dette styrer hvor lenge pasientene unngår dialysebehandling. I tillegg er totaloverlevelse relevant. Det er ikke mulig å vurdere nyregraftoverlevelse eller totaloverlevelse ut ifra en studieperiode på bare 6 måneder, og Legemiddelverket anser derfor at oppfølgingsdata i inntil tre år, slik det er beskrevet av Kjellmann et al., er relevante.

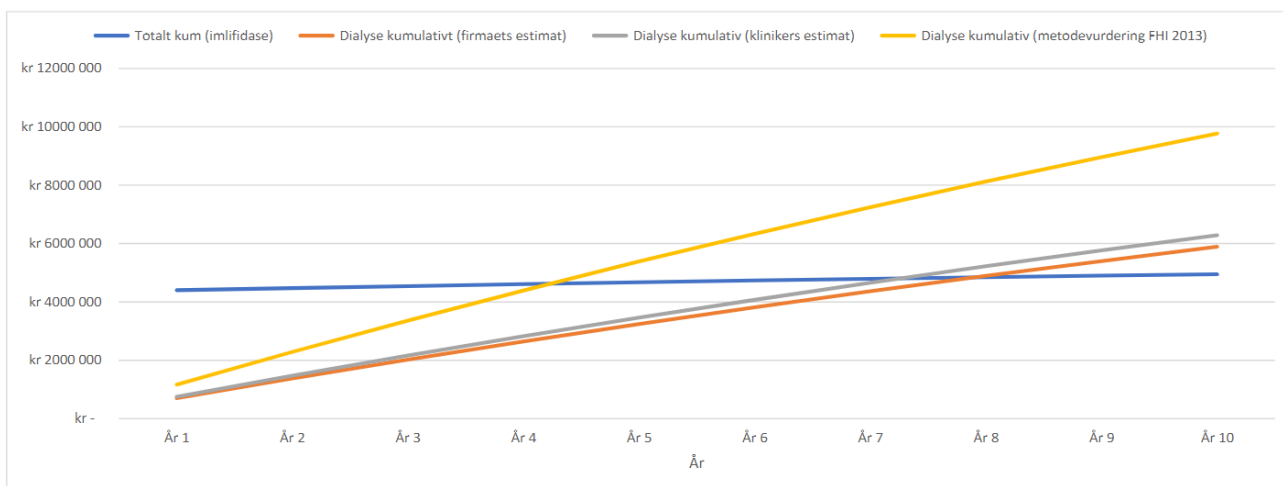
Selv med bedre oppfølgingsdata, er datagrunnlaget sendt inn for bruk i de helseøkonomiske analysene sparsommelig. Det er flere faktorer som gjør studiedataene for usikre til å kunne benyttes i en helseøkonomisk analyse, bl.a. at studieprotokollene i liten grad er standardiserte og at pasientpopulasjonen kun delvis overlapper med pasientene som er tiltenkt imlifidase i norsk klinisk praksis.

Ettersom legemiddelet doseres etter vekt, vil det faktiske forbruket av imlifidase være avhengig av sammensetningen av populasjonen. I vurderingene er gjennomsnittsvekten i den totale studiepopulasjonen benyttet. Selv om de fleste pasientene crossmatchkonverterer etter en dose, er det usikkert hvor mange pasienter som vil trenge to doser i klinisk praksis.

Den innsendte modellen og forutsetningene som ligger til grunn i denne, er gjennomgått med klinikere. Kostnader og ressursbruk (bl.a. legemiddelkostnader, transplantasjon, oppfølging, immunsupprimerende behandling, forekomst av antistoffmediert frastøting) inngår i modellen, men det finnes ikke gode nok data til å tallfeste totaloverlevelse eller graftoverlevelse, og det er derfor ikke mulig å beregne en IKER.

Legemiddelverket har utført terskelanalyser av hvor lenge det transplanterte nyregraftet vil måtte overleve for at behandlingen med imlifidase skal ha lavere kostnad enn kontinuerlig dialysebehandling. I denne analysen er det benyttet tre ulike kilder for estimering av kostnader til dialyse, basert på norske forhold (s. 34 i metodevurderingen), se Figur 1 under.

Behandling med imlifidase er svært ressurskrevende første år, men deretter avtar ressursbruken. Behandling og påfølgende transplantasjon frigjør ressurser på sykehuset all den tid pasientene ikke trenger dialyse. Gitt dagens pris (maksimal AUP) for imlifidase, må graftoverlevelsen være mellom 5 og 8 år, avhengig av den faktiske kostnaden for dialysebehandling for at kostnadene mellom intervensjon og komparator blir utjevnet. Det er usikkerhet i grunnlaget for beregningene blant annet omkring kostnad til dialyse og legemiddelkostnader, som avhenger av antall doser imlifidase og behandling etter transplantasjon.



Figur 1: Terskelanalyse for behandling med imlifidase (inkludert nyretransplantasjon) vs. dialysebehandling (fra tre ulike kilder)

Pristilbud

Hansa Biopharma har 01.07.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
595693	Idefirix, pulver til infusjonsvæske, hetteglass 11mg, 1 stk	2 046 087,00 NOK	
084630	Idefirix, pulver til infusjonsvæske, hetteglass 11mg, 2 stk	4 092 137,80 NOK	

Dette tilsvarer en engangskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP for en pasient >44kg og 4 092 138 NOK med maks-AUP. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC. Én dose er tilstrekkelig for konvertering av kryssmatch hos de fleste pasienter, men en tilleggsdose kan om nødvendig administreres innen 24 timer etter den første dosen, da vil engangskostnaden for Idefirix være [REDACTED] NOK LIS-AUP for en pasient >44kg og 8 185 276 NOK med maks-AUP.

Til orientering var engangskostnaden med én dose [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP for en pasient >44kg ved vurdering i Beslutningsforum 20.6.2022.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket skriver at det ikke er mulig å tallfeste nytte av behandling med Idefirix. Legemiddelverket skriver de «har i denne saka hatt tett dialog med kliniske ekspertar innan fagfeltet og meiner det er for stor usikkerheit i datagrunnlaget som modellen er bygd på til at det er mogeleg å bruke modellen til å berekne ein verdi for forholdet mellom kostnad og nytte for imlifidase. Legemiddelverket har derfor ikkje berekna ein inkrementell kostnad-effekt-ratio (IKER) i denne saka.»

Legemiddelverket har imidlertid sammenlignet kostnadene for imlifidasebehandling og etterfølgende transplantasjon med kostnader for kronisk dialyse. Sykehusinnkjøp har oppdatert tallene med pristilbud av 1.7.2022.

Utfra metodevurderingen fremkommer det at kostnader som påløper for alle pasienter til selve nyretransplantasjonen, etterfølgende kontroller og immundempende behandling er om lag 1,4 millioner NOK.

Desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor, (Idefirix) koster om lag 4,1 millioner NOK Maks-AUP (■■■■■■■■■■ med tilbudt pris). Totalt er kostnaden for en nyretransplantasjon, etterfølgende kontroller og immundempende behandling om lag 5,5 millioner NOK for Idefirix og transplantasjon (■■■■■■■■■■ med tilbudt pris) for pasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.

Kostnader for oppfølging og immundempende behandling er om lag 74 000 kroner årlig fram til nyrefunksjonen blir så dårlig at pasienten igjen trenger dialyse.

Alternativet til Idefirix og nyretransplantasjon er videre dialysebehandling, Legemiddelverket har beregnet at kostnader ligger mellom om lag 700 000 og 1,1 millioner NOK årlig.

I metodevurderingen fremgår det at det ikke er langtidsdata for Idefirix med påfølgende transplantasjon hos pasienter med høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. Legemiddelverket skriver: «*Ut frå andre studiar med transplantasjon av pasientar med høge nivå av antistoff mot den transplanterte nyra, kan ein tenka seg at nyrene i snitt vil fungere i 7-8 år. Kliniske ekspertar ser dette som det beste ein kan forvente. Dersom dette stemmer, slik at nyrene som blir transplanterte etter Idefirixbehandling også viser seg å fungere i 7-8 år, vil totalkostnadane ved Idefirixbehandling bli lågare enn ved dialyse etter mellom 5 og 8 år.*»

Legemiddelverkets beregninger er ikke oppdatert med tilbudspris.

En enkel beregning utført av Sykehusinnkjøp viser at i en tidsperiode på 7 år er totalkostnadene ved Idefirix+transplantasjon og påfølgende behandling om lag ■■■ millioner NOK, mens totalkostnadene ved fortsatt dialysebehandling er 4,9 – 7,7 millioner NOK.

Det er ikke tatt hensyn til dagens mangelsituasjon for nyrer til transplantasjon, herunder at nyren kunne vært brukt til en pasient uten behov for desensibiliserende behandling med Idefirix.

Det er ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort oppdaterte beregninger av budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket har estimert at «å behandle den aktuelle pasientgruppa med Idefirix (imlifidase) vil ha ein budsjettkonsekvens på i underkant av 19 millionar NOK inkl. mva. i det første budsjettåret, og minkar etter dette. På sikt er det sannsynleg at Idefirix (imlifidase) vil gje innsparingar for sjukehusa.»

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Beslutningsforum beslutter å ta i bruk Idefirix 18.10.2022 kan legemiddelet anvendes til tilbudt avtalepris fra 15.11.2022.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: NT-rådets anbefaling til regionene er² (28.6.2021):

² [https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3accae/1624877753964/Idefirix-\(imlifidas\)-210628.pdf](https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3accae/1624877753964/Idefirix-(imlifidas)-210628.pdf)

- att Idefirix bör användas för desensitisering av högsensitiserade vuxna njurtransplantationspatienter med positivt korstest mot en tillgänglig avliden donator.
- att användning av Idefirix förbehålls patienter som sannolikt inte kommer att transplanteras inom gällande system för allokering av njurar, inklusive prioriteringsprogram för högsensitiserade patienter.

Danmark: under vurdering³

Skottland (SMC): under vurdering⁴

England (NICE/NHS): (20.7.2022) Imlifidase is recommended as a desensitisation treatment option for adults who:

- are waiting for a kidney transplant from a deceased donor
- are highly sensitised to human leukocyte antigens (HLA)
- have a positive crossmatch with the donor and are unlikely to have a transplant under the available kidney allocation system (including prioritisation programmes for highly sensitised people).

It is recommended only if:

- a maximum of 1 dose is given
- it is given in a specialist centre with experience of treating high sensitisation to HLA
- the company provides imlifidase according to the commercial arrangement.⁵

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kronisk nyresvikt i endestadiet er en alvorlig sykdom. De vanligste årsakene er diabetes og hypertensjon, og sykdommen er vanligst blant eldre. Når kronisk nyresvikt når endestadiet, er nyreerstattende behandling nødvendig for å holde pasienten i live. Denne behandlingen består av to alternativ: dialyse for å rense blodet eller nyretransplantasjon. Omtrent en tredel av pasientene som står på venteliste for nyretransplantasjon blir klassifisert som sensibiliserte ettersom de har en immunologisk barriere som gjør transplantasjon vanskelig. For disse er sannsynligheten for å finne et forenlig organ lav, og livslang dialyse er dermed eneste behandlingsalternativ.

Imlifidase (Idefirix) er en desensibiliserende behandling, hvor spalting av immunoglobulin fører til at nivået av donorspesifikke antistoff blir redusert og muliggjør transplantasjon. Det er estimert at 1-2 personer vil være aktuelle for å få imlifidase (Idefirix) før nyretransplantasjon årlig.

Det er hovedsakelig resultatene fra tre åpne, multisenter, enarmede kliniske studier som er benyttet ved vurdering av effekt av imlifidase i denne metodevurderingen. Studieresultatene viser at imlifidase reduserer anti-HLA-antistoffer og konverterer de fra positiv til negativ crossmatch. Enkelte pasienter vil ha behov for mer enn én dose imlifidase. Det er svært få pasienter med i studiene, ingen kontrollgruppe og kort oppfølgingstid og det er dermed stor usikkerhet i resultatene. Det finnes ikke langtidsdata på graftoverlevelse etter bruk av imlifidase.

³ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/imlifidase-idefirix-nyretransplantation>

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/imlifidase-idefirix-full-smc2445/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA809/chapter/1-Recommendations>

Dokumentasjonsgrunnlaget som ligger til grunn for metodevurderingen er for svakt og usikkert til å gjøre kost-nytte-vurderinger. Legemiddelverket har gjort en terskelverdianalyse der imlifidase-behandling og etterfølgende transplantasjon sammenholdes med kostnader for langvarig dialyse. Denne viser at det på sikt er sannsynlig at Idefirix (imlifidase) vil gi innsparinger for sykehusene, dersom nyreoverlevelsen er på minst mellom 5-8 år. I beregningene er det estimert en graftoverlevelse på 7-8 år. Usikkerhet i antagelser knyttet til bl.a. forventet nyregraftoverlevelse og sannsynligheten for at pasientene trenger 2 doser imlifidase, gjør at de estimerte kostnadene og dermed terskelverdiene er usikre. Totalt koster det om lag 5,5 millioner NOK for Idefirix og transplantasjon (██████████ NOK med tilbudt pris). Det er estimert at å behandle den aktuelle pasientgruppa med Idefirix (imlifidase) vil ha en budsjettkonsekvens på i underkant av 19 millioner NOK (maks AUP inkl mva) i det første budsjettåret, og at det avtar til omtrent 2 millioner NOK (maks AUP inkl mva) i det femte budsjettåret.

Fagdirektørene anbefaler at Imlifidase (Idefirix) ikke innføres til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet mot vevstyper (HLA) og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.

Prisen på legemidlet er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.

Med den svært store usikkerheten knyttet til nytten av metoden, er det behov for en betydelig redusert pris for at metoden skal vurderes på nytt.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

Lenke til rapport [ID2019_102 Imlifidase Idefirix - Hurtig metodevurdering - offentlig versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_102: Imlifidase (Idefirix) Desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.09.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23.11.2020
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	20.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.6.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	01.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	08.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	50 dager hvorav 12 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 38 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	08.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	18.10.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 8. august 2022

ID2019_102: Imlifidase (Idefix) Desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering av 4.5.2022, Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighetsgrad ved bruk av imlifidase i samsvar med godkjent preparatomtale og bestilling ID2019_102 fra Bestillerforum.

I metodevurderingen er imlifidasebehandling og etterfølgende transplantasjon sammenlignet med kronisk dialyse, siden det er svært lav sannsynlighet for å finne en kompatibel nyre for høysensibiliserte pasienter med positiv kryssmatch.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (20.06.2022)

1. Imlifidase (Idefix) innføres ikke til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet mot vevstyper (HLA) og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.
2. Prisen for legemidlet er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Pristilbud

Hansa Biopharma har 1.7.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
595693	Idefix, pulver til infusjonsvæske, hetteglass 11mg, 1 stk	2 046 087,00 NOK	
084630	Idefix, pulver til infusjonsvæske, hetteglass 11mg, 2 stk	4 092 137,80 NOK	



Dette tilsvarer en engangskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP for en pasient >44kg og 4 092 138 NOK med maks-AUP. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC. Én dose er tilstrekkelig for konvertering av kryssmatch hos de fleste pasienter, men en tilleggsdose kan om nødvendig administreres innen 24 timer etter den første dosen, da vil engangskostnaden for Idefirix være [redacted] LIS-AUP for en pasient >44kg og 8 185 276 NOK med maks-AUP.

Til orientering var engangskostnaden med én dose [redacted] med tilbudt LIS-AUP for en pasient >44kg ved vurdering i Beslutningsforum 20.6.2022.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket skriver at det ikke er mulig å tallfeste nytte av behandling med Idefirix.

Legemiddelverket skriver de «har i denne saka hatt tett dialog med kliniske ekspertar innan fagfeltet og meiner det er for stor usikkerheit i datagrunnlaget som modellen er bygd på til at det er mogeleg å bruke modellen til å berekne ein verdi for forholdet mellom kostnad og nytte for imlifidase.

Legemiddelverket har derfor ikkje berekna ein inkrementell kostnad-effekt-ratio (IKER) i denne saka.»

Legemiddelverket har imidlertid sammenlignet kostnadene for imlifidasebehandling og etterfølgende transplantasjon med kostnader for kronisk dialyse. Sykehusinnkjøp har oppdatert tallene med pristilbud av 1.7.2022.

Utfra metodevurderingen fremkommer det at kostnader som påløper for alle pasienter til selve nyretransplantasjonen, etterfølgende kontroller og immundempende behandling er om lag 1,4 millioner NOK.

Desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor, (Idefirix) koster om lag 4,1 millioner NOK Maks-AUP [redacted] med tilbudt pris). Totalt er kostnaden for en nyretransplantasjon, etterfølgende kontroller og immundempende behandling om lag 5,5 millioner NOK for Idefirix og transplantasjon ([redacted] med tilbudt pris) for pasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor.

Kostnader for oppfølging og immundempende behandling er om lag 74 000 kroner årlig fram til nyrefunksjonen blir så dårlig at pasienten igjen trenger dialyse.

Alternativet til Idefirix og nyretransplantasjon er videre dialysebehandling, Legemiddelverket har beregnet at kostnader ligger mellom om lag 700 000 og 1,1 millioner NOK årlig.

I metodevurderingen fremgår det at det ikke er langtidsdata for Idefirix med påfølgende transplantasjon hos pasienter med høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. Legemiddelverket skriver: «*Ut frå andre studiar med transplantasjon av pasientar med høge nivå av antistoff mot den transplanterte nyra, kan ein tenka seg at nyrene i snitt vil fungere i 7-8 år. Kliniske ekspertar ser dette som det beste ein kan forvente. Dersom dette stemmer, slik at nyrene som blir transplanterte etter Idefirixbehandling også viser seg å fungere i 7-8 år, vil totalkostnadane ved Idefirixbehandling bli lågare enn ved dialyse etter mellom 5 og 8 år.*»

Legemiddelverkets beregninger er ikke oppdatert med tilbudspris.



En enkel beregning utført av Sykehusinnkjøp viser at i en tidsperiode på 7 år er totalkostnadene ved Idefirix+transplantasjon og påfølgende behandling om lag [redacted] millioner NOK, mens totalkostnadene ved fortsatt dialysebehandling er 4,9 – 7,7 millioner NOK.

Det er ikke tatt hensyn til dagens mangelsituasjon for nyrer til transplantasjon, herunder at nyren kunne vært brukt til en pasient uten behov for desensibiliserende behandling med Idefirix.

Det er ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, det er ikke gjort oppdaterte beregninger.

Legemiddelverket har estimert at «å behandle den aktuelle pasientgruppa med Idefirix (imlifidase) vil ha ein budsjettkonsekvens på i underkant av 19 millionar NOK inkl. mva. i det første budsjettåret, og minkar etter dette. På sikt er det sannsynleg at Idefirix (imlifidase) vil gje innsparingar for sjukehusa.»

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Beslutningsforum beslutter å ta i bruk Idefirix 29.8.2022 kan legemiddelet anvendes til tilbudt avtalepris fra 15.9.2022.

Informasjon om refusjon av imlifidase (Idefirix) i andre land

Sverige: NT-rådets anbefaling til regionene er¹ (28.6.2021):

- att Idefirix bör användas för desensitisering av högsensitiserade vuxna njurtransplantationspatienter med positivt korstest mot en tillgänglig avliden donator.
- att användning av Idefirix förbehålls patienter som sannolikt inte kommer att transplanteras inom gällande system för allokering av njurar, inklusive prioriteringsprogram för högsensitiserade patienter.

Danmark: under vurdering²

Skottland (SMC): under vurdering³

England (NICE/NHS): (20.7.2022) Imlifidase is recommended as a desensitisation treatment option for adults who:

- are waiting for a kidney transplant from a deceased donor
- are highly sensitised to human leukocyte antigens (HLA)

¹ [https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3accacae/1624877753964/Idefirix-\(imlifidas\)-210628.pdf](https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3accacae/1624877753964/Idefirix-(imlifidas)-210628.pdf)

² <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/imlifidase-idefirix-nyretransplantation>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/imlifidase-idefirix-full-smc2445/>



- have a positive crossmatch with the donor and are unlikely to have a transplant under the available kidney allocation system (including prioritisation programmes for highly sensitised people).

It is recommended only if:

- a maximum of 1 dose is given
- it is given in a specialist centre with experience of treating high sensitisation to HLA
- the company provides imlifidase according to the commercial arrangement.⁴

Oppsummering

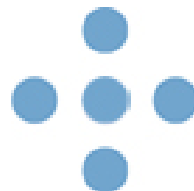
Sykehusinnkjøp har gjennomført ny prisforhandling, og Hansa Biopharma har tilbudt en ny pris. Pristilbudet tilsvarer en engangskostnad [REDACTED] or en pasient >44kg. Kostnaden for Idefirix kommer i tillegg til kostnader som til selve nyretransplantasjonen, etterfølgende kontroller og immundempende behandling som påløper for alle pasienter, på om lag 1,4 millioner NOK. Dersom Beslutningsforum beslutter å ta i bruk Idefirix 29.8.2022 kan legemiddelet anvendes til tilbudt avtalepris fra 15.9.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	Beslutningsforum 20.6.2022 nytt underlag
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.6.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	1.7.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	8.8.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	50 dager hvorav 12 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 38 dager.	

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA809/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 131 – 2022 ID2019_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger - Ny vurdering

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_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger - Ny vurdering.

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. Tisagenlecleucel (Kymriah) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.
2. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_141 Tisagenlecleucel (Kymriah)* til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger - Ny vurdering.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 07.10.2022

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_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger - Ny vurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tisagenlecleucel (Kymriah) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen.

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 revurdering av tidligere hurtig metodevurdering av legemiddelet Kymriah (tisagenlecleucel). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Vurderingen er i henhold til bestilling *ID2019_141 En oppdatering av den opprinnelige analysen med tilhørende modell med nye effektdata og oppdaterte kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar primært utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

Behandlingen med Kymriah (tisagenlecleucel) er tidligere vurdert i ID2017_116, der Beslutnings-forum gjorde følgende beslutning i [sak 94-2019](#), i møte den 23.09.2019:

1. Tisagenlecleucel (Kymriah) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

Metodevurderingen som ligger til grunn for denne saken er en oppdatering av ID2017_116 og effektdataene er basert på 21 måneder ytterligere oppfølgingstid fra JULIET studien.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er et raskt voksende, aggressivt lymfom av B-celler og er den vanligste undertypen av non-Hodgkins lymfomer (NHL). De kliniske manifestasjonene av DLBCL varierer og avhenger av stedet for sykdomsinvolvering. Smerte kan oppstå på grunn av rask eller invasiv svulstvekst, og er ofte det første tegn på denne sykdommen. Pasienter med DLBCL utgjør rundt 30-35 % av alle NHL-tilfeller. Rundt 340 personer får diagnosen DLBCL hvert år i Norge. Selv om DLBCL kan forekomme hos barn, øker forekomsten med alderen, og median alder på diagnose-tidspunktet er 70 år.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) har dårlig prognose med dagens behandling og Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er 15-16 gode leveår for denne pasientgruppen.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 20 voksne pasienter med r/r DLBCL er aktuelle for behandling med CAR-T celleterapi hvert år i Norge.

Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah)

Tisagenlecleucel er CAR-T celleterapi som er en ny type avansert behandling der pasientens egne T-celler reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de blir i stand til å identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19. Antigenet CD19 finnes kun på B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler, som ved f.eks. DLBCL. Når tisagenlecleucel gis til pasienten, vil de modifiserte T-cellene gjenkjenne og drepe kreftcellene, og dermed bidra til å fjerne kreftcellene. Den kliniske prosessen starter med leukaferese, hvor pasientens egne mononukleære celler, inkludert T-celler, høstes fra perifert blod. Cellene sendes deretter til et sentralt produksjonslaboratorium hvor CAR-T cellene blir laget ved å bruke et lentivirus til å sette DNA-et for det kimære proteinet inn i DNA-et til pasientens T-celler. De modifiserte cellene blir deretter stimulert og ekspandert, for så å bli frosset ned og sendt tilbake til behandlingsstedet.

Tisagenlecleucel gis som infusjon, og er en engangsbehandling. Før infusjonen får pasientene en kur med lymfodepleterende kjemoterapi (vanligvis fludarabin i kombinasjon med syklofosamid) for å redusere antallet konkurrerende T-celler. Ifølge Novartis, vil produksjon og frigiving av ferdig tisagenlecleucel vanligvis ta 3-4 uker. Mange pasienter vil trenge kjemoterapi for å stabilisere kreftsykdommen mens de venter på infusjon med tisagenlecleucel. I denne ventetiden vil noen pasienter dø, mens andre blir for syke til å kunne tolerere behandling med CAR-T celleterapi. I tillegg vil produksjonsprosessen i noen tilfeller ikke lykkes med å lage et tilstrekkelig antall CAR-T celler nødvendig for behandlingen.

Indikasjoner for Kymriah

1. Akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall hos pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år.

Tisagenlecleucel ble innført til behandling ved denne indikasjonen i Beslutningsforum 17.12.2018 i sak 152-2018.

2. Residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter ≥ 2 systemiske behandlinger hos voksne. Det er denne indikasjonen som vurderes i herværende sak..
3. Residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter ≥ 2 systemiske behandlinger hos voksne.

Det er bestilt en metodevurdering for denne indikasjonen i ID2021_141.

Bivirkninger

De fleste får bivirkninger etter infusjon av Kymriah. En alvorlig og svært vanlig tilstand er cytokinfrigjøringssyndrom, med symptomer som høy feber, lavt blodtrykk og pustevansker. Nevrologiske bivirkninger er også vanlig, og kan være alvorlig. Cytokinfrigjøringssyndrom og nevrotoksisitet kan være livstruende og kreve behandling i intensivavdeling på sykehus. En annen alvorlig bivirkning er hypogammaglobulinemi på grunn av B-celleaplasti. Pasienter med redusert nivå av immunoglobuliner, som produseres av B-celler, har økt risiko for infeksjoner og kan trenge månedlig substitusjonsbehandling med immunoglobuliner intravenøst (IVIG). Varigheten av B-celleaplasti er ikke kjent, men kan være så lenge tisagenlecleucel er til stede i pasienten. Risiko for infeksjoner kan vedvare, og noen pasienter vil trenge immunoglobulinbehandling. På grunn av faren for disse alvorlige bivirkningene må pasienten overvåkes daglig de første 10 dagene etter infusjon, og må oppholde seg i nærheten av sykehuset i minst 4 uker etter behandlingen.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Kymriah.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Behandling av DLBCL er beskrevet i [Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av "maligne lymfomer" fra Helsedirektoratet. I dag blir ca. 50 –60 % av pasientene kurert ved standard førstelinjebehandling med R-CHOP (rituksimab med syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon). Pasienter med tilbakefall vil få ny behandling med kjemoterapi etterfulgt av høydose kjemoterapibehandling og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) for de som responderer og som er egnet for slik behandling. For pasienter som er refraktære til siste behandlingslinje eller har hatt to eller flere tilbakefall, er dagens behandling ulike kjemoterapikombinasjoner med rituksimab. Pasienter som ikke er transplantable på grunn av manglende respons på andre (eller senere) linje, kan motta et ikke kryssresistent kjemoterapiregime i tredje eller senere linje med målsetning om transplantasjon. Ved respons på tredjelinje eller senere linjer kjemoterapi kan pasienter med god allmenntilstand få stamcelletransplantasjon (autolog eller allogene). Det er denne pasientgruppen som vil være aktuelle for behandling med tisagenlecleucel.

Effektdokumentasjon

Klinisk effekt for tisagenlecleucel er vist i en åpen, enarmet, fase II studie (JULIET) hos voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) DLBCL. Primært endepunkt var beste totale responsrate (ORR), som inkluderte komplett respons (CR) og partiell respons (PR). Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) var sekundære endepunkter. JULIET pågår fortsatt.

Effektresultater i opprinnelig innsending

Ved datakutt 21-05-2018 var median oppfølgingsstid 19,3 måneder (fra 0,4 til 28,9 måneder) etter infusjon. Data fra et senere datakutt (11-12-2018) ble også vurdert av Legemiddelverket i ID2017_116, men var konfidensielle. Av 167 pasienter som ble innrullert i JULIET («intension-to-treat»(ITT)populasjon), fikk 115 (69 %) infusjon med tisagenlecleucel (modifisert ITT populasjon). Det primære endepunktet (ORR) ble analysert for de pasientene som fikk tisagenlecleucel produsert på den amerikanske produksjonsenheten (147/167 pasienter). Blant de 147 innrullerte pasientene, var beste ORR 37 %, med en CR rate på 28 %. I mITT (infuserte) populasjonen (n=99) var beste ORR 54,5 % og 41 % av pasientene oppnådde komplett respons.

PFS og OS analysene inkluderte pasienter fra både den amerikanske og den europeiske produksjonsenheten. I ITT populasjonen (n=167) var median PFS 4,6 måneder (95 % KI: 3,7,5,2) og median OS var 8,2 måneder (95% KI 5,8, 11,7). PFS ratene ved 6 og 12 måneder var 35% respektive 31%, og de korresponderende ratene for OS var 57% og 40%. I mITT populasjonen (n=115) var median PFS 2,9 måneder (95% KI: 2,3, 4,2) og median OS var 11,1 måneder (95% KI: 6,6, øvre grense ikke nådd).

Effektresultater i oppdatert innsending

I den oppdaterte innsendingen er det benyttet et datakutt fra februar 2020, med en median oppfølgingstid på 40,3 måneder. Ved den opprinnelige innsendingen var JULIET studien stengt for videre innrulling, og derfor er det ingen endringer i pasientantall eller grunnlinjekarakteristika. Responssratene (beste ORR og CR) er også uendret (datakutt juli 2019). For pasienter som oppnådde komplett respons, enten som beste ORR eller ved 3 måneder, er andelen langtids overlevende (>24 måneder) rett under 80 %. I ITT populasjonen er median PFS 4.8 måneder (95% CI: 3,7,5,3, datakutt, juli 2019). Sammenliknet med den opprinnelige innsendelsen har det tilkommet ytterligere 9 dødsfall. Median OS forblir uforandret på 8,2 måneder (95% CI: 5,8, 11,7). I mITT populasjonen (n=115) er median PFS og OS uforandret på 2,9 måneder (95% CI: 2,3, 5,2) respektive 11,1 måneder (95% CI: 6,6, 23,9).

Komparatordata

JULIET studien var en ukontrollert studie, og den relative effekten av tisagenlecleucel sammenliknet med standard behandling er derfor basert på indirekte sammenligninger med eksterne data. Legemiddelverket har valgt kjemoterapi med rituksimab, etterfulgt av stamcelletransplantasjon hos pasienter som er egnet, som komparator i metodevurderingen.

I den opprinnelige innsendingen, gjennomførte Novartis indirekte sammenligninger (matching-adjusted indirect comparisons, MAIC) med to ulike historiske kontroller; CORAL forlengelsesstudiene og SCHOLAR-1. Legemiddelverket vurderte at CORAL forlengelsesstudiene kunne aksepteres som kilde for historisk kontroll. Det var imidlertid flere begrensninger ved de innsendte analysene, inkludert manglende data, ulike starttidspunkt for OS-analysene og manglende justering for viktige forskjeller mellom armene. Legemiddelverket konkluderte derfor at det ikke var mulig å komme fram til et pålitelig estimat for den relative kliniske effektstørrelsen av tisagenlecleucel.

CORAL var en randomisert, fase III studie som sammenliknet to kjemoterapiregimer, etterfulgt av ASCT, i andrelinjebehandling av pasienter med r/rDLBCL. Pasienter i CORAL som fikk tilbakefall etter ASCT (n=75) eller som sviktet på kjemoterapi og ikke gikk videre til ASCT (n=203), er fulgt opp i de to CORAL forlengelsesstudiene. I den oppdaterte innsendingen har Novartis fått tilgang til individuelle pasientdata fra de to CORAL-forlengelsesstudiene, og har dermed kunnet likestille start punktet for OS analysene mellom JULIET og CORAL. Etter seleksjon av pasienter basert på viktige inklusjons-/eksklusjonskriterier har Novartis gjennomført både en ujustert (Metode A) og en justert (Metode B) indirekte sammenlikning. Begge metodene forsøkte justere for forskjeller i antall tidligere behandlingslinjer, men Metode B justerte også for noen forskjeller i konfunderende faktorer ved hjelp av propensity score (PS) metodologi. Kun pasienter med komplette data inngikk i Metode B analysen, noe som ledet til eksklusjon av 52 pasienter fra CORAL datasettet. I likhet med tidligere metodevurderinger av CAR-T produkter, ble både ITT populasjonen (innrullerte pasienter) og mITT populasjonen (infuserte pasienter) ansett som relevante for beslutnings-grunnlaget.

Tilgangen til individuelle pasientdata og den PS-justerte analysen, løste imidlertid ikke ubalansen i grunnlinjekarakteristika mellom JULIET og CORAL. Sammenliknet med JULIET populasjonen hadde CORAL oppfølgingspopulasjonen flere fordelaktige sykdomskarakteristika, men indikatorer på pasientens allmenntilstand var ikke rapportert for CORAL og kunne dermed ikke justeres for i analysene. Derfor kan Legemiddelverket ikke vurdere retningen på bias i den indirekte sammenlikningen. En annen kilde til usikkerhet er den store følsomheten det relative effektestimateret viser for eksklusjon av pasienter med manglende data i Metode B (n=52), der fallet i overlevelse for CORAL armen (sammenliknet med Metode A) indikerer at dataene ikke mangler ved ren tilfeldighet

(s.k. missing at random). Dette introduserer ukjent mengde bias i analysen. I tillegg er overlevelseskurvene for komparator fra Metode B mer pessimistiske enn det som er rapportert basert på real-world data. Tilgangen til individuelle pasientdata har derfor ikke redusert usikkerheten ved de indirekte sammenlikningene, noe som understreker de grunnleggende problemene med å tolke resultater fra ukontrollerte pivotale kliniske studier. Da begge metodene (A og B) er forbundet med metodologiske begrensninger der størrelse og retningen på bias er vanskelig å bestemme, benyttes begge metodene i kostnadseffektivitetsmodellen.

Real-world evidence for tisagenlecleucel

Novartis har identifisert totalt ti publikasjoner som rapporterte om real-world data for tisagenlecleucel. Sammenlignet med JULIET-studien, har r/r DLBCL-pasienter som tilbys tisagenlecleucel i real-world setting en tendens til å være eldre, mer tungt forhåndsbehandlet og en større andel av pasientene er i ECOG ≥ 2 . Real-world data er i stor grad i samsvar med de oppdaterte dataene fra JULIET-studien. Siden pasientkarakteristikker ikke konsekvent publiseres i real-world studiene, er det imidlertid vanskelig å trekke sikre konklusjoner om sammenlignbarhet med JULIET. Median oppfølgingstid for real-world-dataene er for kort til å validere langsiktig OS-ekstrapolering av tisagenlecleucel i- modellen.

Real-world data for tisagenlecleucel er brukt for å vurdere ekstern gyldighet og brukes ikke i den oppdaterte kostnadseffektivitetsmodellen.

Helseøkonomi

Legemiddelverket har estimert en inkrementell kostnad-effektbrøk (IKER) for tisagenlecleucel sammenlignet med kjemoterapi. Legemiddelverket mener at både ITT-populasjonen (innrullerte pasienter) og den modifiserte ITT (mITT)-populasjonen (infuserte pasienter), samt den ujusterte (metode A) og justerte (metode B) indirekte sammenligningen er relevante for beslutningen. Legemiddelverket har også beregnet en deterministisk vektet IKER, ved bruk av like sannsynlighetsvekter for de 4 scenariene. I alle scenariene har Legemiddelverket valgt å bruke splinemodeller med 1 knute for å ekstrapolere OS for tisagenlecleucel og kjemoterapi frem til måned 84, og deretter har Legemiddelverket antatt at mortaliteten er lik den generelle befolkningen.

IKERe for tisagenlecleucel sammenlignet med kjemoterapi i Legemiddelverket sine scenarier er beregnet til:

- 3 008 980 NOK (maks AUP) per vunnet QALY (ITT populasjon, metode A)
- 1 517 590 NOK (maks AUP) per vunnet QALY (mITTpopulasjon, metode A)
- 946 060 NOK (maks AUP) per vunnet QALY (ITT populasjon, metode B)
- 1 085 400 NOK (maks AUP) per vunnet QALY (mITT populasjon, metode B)
- 1 396 600 NOK (maks AUP) per vunnet QALY (deterministisk vektet scenario)

Pristilbud

Novartis har 18.5.2022 etter nye prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
393943	Kymriah, infusjonsvæske, pose 3 stk	3 159 899 NOK	

Tisagenlecleucel gis som en éngangsbehandling.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har oppdatert beregning av kostnadseffektivitet med nye effektdata og oppdaterte kostnader. Tabellen under viser IKER beregnet ved bruk av maksimal AUP og LIS-AUP:

Scenario	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) Maks AUP uten mva.	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) Avtalepris mottatt 18.5.2022 uten mva
ITT populasjon, metode A	3 008 980 NOK/QALY	
mITT populasjon, metode A	1 517 590 NOK/QALY	
ITT populasjon, metode B	946 060 NOK/QALY	
mITT populasjon, metode B	1 085 400 NOK/QALY	
deterministisk vektet scenario	1 396 600 NOK/QALY	

Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er 15-16 gode leveår for denne pasientgruppen.

Budsjettkonsekvenser

Tabellen under viser Legemiddelverkets oppdaterte beregninger av budsjettvirkningen for sykehusenes i år fem, hvis tisagenlecleucel innføres til behandling av voksne pasienter med r/r DLBCL.

Scenario	Maksimal AUP	Avtalepris mottatt 18.5.2022
ITT-analyse	51 millioner NOK	
mITT-analyse	74 millioner NOK	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Kymriah blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.10.2022, kan legemiddelet tas i bruk til tilbudt LIS-pris fra 15.11.2022.

Informasjon om refusjon av Tisagenlecleucel (Kymriah) i andre land

Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är: att inte använda Kymriah vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) (29.4.2020)¹

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke tisagenlecleucel som mulig standardbehandling til voksne pasienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom efter flere systemiske behandlinger. Medicinrådet vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling sammenlignet med bedste tilgængelige behandling (20.2.2019)²

Skottland (SMC): tisagenlecleucel (Kymriah®) is accepted for use within NHSScotland. (9.9.2019)³

England (NICE/NHS): Tisagenlecleucel therapy is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults after 2 or more systemic therapies, (...) (13.3.2019)⁴.

Annen informasjon

Det er i etterkant av denne metodevurderingen mottatt [innspill fra de kliniske fagekspertene](#) som deltok i metodevurderingen.

¹ [https://janusinfo.se/download/18.2f371950171ac3de4123b7f0/1588141709871/Tisagenlecleucel-\(Kymriah\)-DLBCL-200429.pdf](https://janusinfo.se/download/18.2f371950171ac3de4123b7f0/1588141709871/Tisagenlecleucel-(Kymriah)-DLBCL-200429.pdf)

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/tisagenlecleucel-kymriah-diffust-storcellet-b-celle-lymfom>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-resubmission-smc2200/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/chapter/1-Recommendations>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Dette er en revurdering av ID2017_116, der Beslutningsforum i møte den 23.09.2019, besluttet ikke å innføre Kymriah til denne pasientgruppen. Metodevurderingen som ligger til grunn for denne saken er en oppdatering av ID2017_116, og effektdataene er basert på 21 måneder ytterligere oppfølgingstid fra JULIET studien.

DLBCL er et raskt voksende, aggressivt lymfom av B-celler og er den vanligste undertypen av non-Hodgkins lymfomer (NHL). Selv om DLBCL kan forekomme hos barn, øker forekomsten med alderen, og median alder på diagnosetidspunktet er 70 år. Pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) har dårlig prognose med dagens behandling og Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er ca. 15-16 gode leveår for denne pasientgruppen. Om lag 20 voksne pasienter med r/r DLBCL er aktuelle for behandling med CAR-T celleterapi hvert år i Norge.

CAR-T celleterapi som er en ny type avansert behandling der pasientens egne T-celler reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de blir i stand til å identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19. Tisagenlecleucel gis som infusjon, og er en engangsbehandling.

Klinisk effekt for tisagenlecleucel er vist i en åpen, enarmet, fase II studie (JULIET) hos voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) DLBCL. JULIET studien var en ukontrollert studie, og den relative effekten av tisagenlecleucel sammenlignet med standard behandling er derfor basert på indirekte sammenligninger med eksterne data. I den oppdaterte innsendingen benyttes individuelle pasientdata fra de to CORAL-forlengelsesstudiene, og det er gjennomført både en ujustert og justert sammenligning. Legemiddelverket har estimert en inkrementell kostnad-effektbrøk (IKER) for tisagenlecleucel sammenlignet med kjemoterapi (+/- SCT) for både ITT-populasjonen (innrullerte pasienter) og den modifiserte ITT populasjonen (infuserte pasienter), samt den ujusterte (metode A) og justerte (metode B) analysen. De beregnede IKERene er i intervallet [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at tisagenlecleucel (Kymriah) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger

Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte klinisk nytten av behandlingen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2019_141](#)

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/konst. fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo, 08.06.2022

Sak til beslutning: ID2019_141_En oppdatering av den opprinnelige analysen med tilhørende modell med nye effektdata og oppdaterte kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom.

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2019_141_En oppdatering av den opprinnelige analysen med tilhørende modell med nye effektdata og oppdaterte kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom.**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering (med et tilhørende klinikerinnspill) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.06.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örtbagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.12.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	30.03.2020
Behandlet i Beslutningsforum tidligere under ID2017_116	23.09.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30.03.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10.05.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	06.07.2021-26.10.2021-02.12.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	12.10.2021-25.11.2021-14.12.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	26.05.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	375dager hvorav 157dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 218 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	18.02.2022 - endelig rapport 27.05.22
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	01.03.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	18.05.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	02.06.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	105 dager hvorav 79 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og 10 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 17 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	08.06.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 2. Juni 2022

ID2019_141: Tisagenlecleucel (Kymriah) – Revurdering - Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering av 26.5.2022. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) for voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

Legemiddelverket har valgt kjemoterapi med rituksimab, etterfulgt av stamcelletransplantasjon (autolog eller allogen) (SCT) hos pasienter som er egnet, som komparator i metodevurderingen.

Om lag 20 voksne pasienter med r/r DLBCL er aktuelle for behandling med CAR-T celleterapi hvert år i Norge.

Metodevurderingen er en oppdatering av ID2017_116, og effektdataene er basert på 21 mnd ytterligere oppfølgingstid fra JULIET studien.

Pristilbud

Novartis har 18.5.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
393943	Kymriah, infusjonsvæske, pose 3 stk	3 159 899 NOK	

Tisagenlecleucel gis som en éngangsbehandling.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har oppdatert beregning av kostnadseffektivitet med nye effektdata og oppdaterte kostnader. Legemiddelverket mener at både ITT-populasjonen (innrullerte pasienter) og



den modifiserte ITT (mITT)-populasjonen (infuserte pasienter), samt den ujusterte (metode A) og justerte (metode B) indirekte sammenligningen er relevante for beslutningen. Legemiddelverket har også beregnet en deterministisk vektet IKER, ved bruk av like sannsynlighetsvekter for de 4 scenarioene.

Scenario	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) Maks AUP uten mva.	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) Avtalepris mottatt 18.5.2022 uten mva
ITT populasjon, metode A	3 008 980 NOK/QALY	
mITT populasjon, metode A	1 517 590 NOK/QALY	
ITT populasjon, metode B	946 060 NOK/QALY	
mITT populasjon, metode B	1 085 400 NOK/QALY	
deterministisk vektet scenario	1 396 600 NOK/QALY	

Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er ca. 15-16 gode leveår for denne pasientgruppen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelet har oppdatert beregning av budsjettkonsekvenser.

Scenario	Maks AUP	Avtalepris mottatt 18.5.2022
ITT-analyse	51 millioner NOK	
mITT-analyse	74 millioner NOK	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Kymriah blir besluttet innført av Beslutningsforum 29.8.2022, kan legemiddelet tas i bruk til tilbudt LIS-pris fra 15.09.2022.

Informasjon om refusjon av Tisagenlecleucel (Kymriah) i andre land

Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är: att inte använda Kymriah vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) (29.4.2020)¹

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke tisagenlecleucel som mulig standardbehandling til voksne pasienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom efter flere systemiske behandlinger. Medicinrådet vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling sammenlignet med bedste tilgængelige behandling.(20.2.2019)²

¹ [https://janusinfo.se/download/18.2f371950171ac3de4123b7f0/1588141709871/Tisagenlecleucel-\(Kymriah\)-DLBCL-200429.pdf](https://janusinfo.se/download/18.2f371950171ac3de4123b7f0/1588141709871/Tisagenlecleucel-(Kymriah)-DLBCL-200429.pdf)

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/tisagenlecleucel-kymriah-diffust-storcellet-b-celle-lymfom>



Skottland (SMC): tisagenlecleucel (Kymriah®) is accepted for use within NHSScotland. (9.9.2019)³

England (NICE/NHS): Tisagenlecleucel therapy is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults after 2 or more systemic therapies, (...) (13.3.2019)⁴.

Oppsummering

Novartis har 18.5.2022 sendt inn pristilbud, Legemiddelverket har oppdatert beregninger av kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvens. Dersom Kymriah blir besluttet innført av Beslutningsforum 29.8.2022, kan legemiddelet tas i bruk til tilbudt avtalepris fra 15.09.2022.

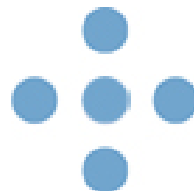
Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	18.2.2022	Endelig rapport 27.5.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	1.3.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	18.5.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	2. 6.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	105 dager hvorav 79 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og 10 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 17 dager.	

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-resubmission-smc2200/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 132 – 2022 ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling – Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling – Revurdering.

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. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) innføres til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn det som ligger til grunn for denne beslutningen.

3. Før metoden kan tas i bruk må de nødvendige avtalene mellom leverandør, Oslo universitetssykehus HF, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp HF signeres.
4. Behandlingen skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF.
5. Relevante behandlingsdata skal registreres slik at effekten kan følges over tid.
6. Behandlingen kan tas i bruk til tilbudt pris fra 15.11.2022. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av nødvendige forberedelser for å ta i bruk axicabtagene ciloleucel.
7. Ved indikasjonsutvidelse av Yescarta vil det fremforhandles en ny avtale som også inkluderer indikasjonen diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling – Revurdering.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 11.10.2022

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_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling – Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at axicabtagene ciloleucel (Yescarta) innføres til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn det som ligger til grunn for denne beslutningen.

Før metoden kan tas i bruk må de nødvendige avtalene mellom leverandør, Oslo universitetssykehus HF, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp HF signeres.

Behandlingen skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF.

Relevante behandlingsdata skal registreres slik at effekten kan følges over tid.

Behandlingen kan tas i bruk til tilbudt pris fra 15.11.2022. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av nødvendige forberedelser for å ta i bruk axicabtagene ciloleucel.

Ved indikasjonsutvidelse av Yescarta vil det fremforhandles en ny avtale som også inkluderer indikasjonen diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom.

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

Bakgrunn

Det vises til Legemiddelverkets metodevurdering av axicabtagene ciloleucel (Yescarta) i 2019 ([ID2017_105](#)) og revurdering i 2020 ([ID2019_143](#)). Klinisk effekt og sikkerhet av axicabtagene ciloleucel ved residivert og refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling, er undersøkt i fase 2-studien ZUMA-1. Den første metodevurderingen (ID2017_105) av axicabtagene ciloleucel i 2019 var basert på 2-årsdata fra ZUMA-1, og revurderingen i 2020 (ID2019_143) var basert på 3-årsdata. Axicabtagene ciloleucel ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum i [sak 039-2021](#) den 26-04-2021, med følgende begrunnelse: *Det er fortsatt betydelig usikkerhet om langtidseffekten av behandlingen, prisen er for høy og modell for prisavtale er ikke akseptabel.*

Det er nå tilkommet 5 års oppfølgingsdata som er vurdert av Legemiddelverket, og Gilead har frafalt prismodellen som lå til grunn for beslutningen i april 2022. Det er derfor grunnlag for ny vurdering, og det legges her frem en ny vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen (ID2019_143) og sak 039-2021

Om sykdommen

Relapserende/refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og r/r primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) er begge aggressive subtyper av non-Hodgkins lymfom (NHL).

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er den vanligste subtype av B-celle non-Hodgkins lymfom, og utgjør cirka 30-35 % av alle tilfellene av non-Hodgkins lymfom. Om lag 340 pasienter diagnostiseres med DLBCL hvert år i Norge. Selv om DLBCL kan forekomme hos barn, øker insidensen med økt alder. Den norske pasientpopulasjon som forventes å være aktuelle for denne behandlingen anslås av norske klinikere hovedsakelig å være mellom 50 og 70 år gamle, med en medianalder på cirka 60 år.

Primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) har distinkte kliniske, patologiske og molekylære karakteristika fra andre subtyper av B-celle non-Hodgkins lymfom. Om lag fem pasienter per år diagnostiseres med PMBCL i Norge. PMBCL påvises typisk hos yngre pasienter, median alder er 35 år, og majoriteten av pasienter er kvinner.

DLBCL og PMBCL populasjonene som er relevante for denne metodevurderingen består av pasienter som har tilbakefall eller refraktær sykdom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Alvorlighet og prognosetap

Pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL har dårlig prognose med dagens behandling. Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er 15-16 QALY for denne pasientgruppen.

Pasientgrunnlag i Norge

Klinikere anslår at cirka 20 voksne pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL kan være kandidater for behandling med CAR-T celleterapi hvert år i Norge.

Behandling med CAR-T celleterapi

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) er CAR-T celleterapi, som er en ny type avansert behandling der pasientens egne T-celler reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de blir i stand til å identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19. Antigenet CD19 finnes kun på B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler, som f.eks. ved

DLBCL og PMBCL. Når axi-cel gis til pasienten, vil de modifiserte T-cellene gjenkjenne og drepe kreftcellene, og dermed bidra til å fjerne kreftsykdommen.

Den kliniske prosessen starter med leukaferese, hvor pasientens egne mononukleære celler, inkludert T-celler, høstes fra perifert blod. Cellene sendes deretter til et sentralt produksjons-laboratorium hvor CAR-T cellene blir produsert ved å bruke et retrovirus til å sette DNA-et for det kimære proteinet inn i DNA-et til pasientens T-celler. De modifiserte cellene blir deretter stimulert og ekspandert, for så å bli fryst ned og sendt tilbake til behandlingsstedet.

Axi-cel gis som infusjon, og er en èngangsbehandling. Før infusjonen får pasientene en kur med lymfodepleterende kjemoterapi (fludarabin i kombinasjon med cyklofosamid) for å redusere antallet konkurrerende T-celler.

Ifølge Gilead, vil produksjon og frigivelse av ferdig axicabtagene ciloleucel vanligvis ta 3-4 uker. Noen pasienter vil trenge kjemoterapi for å stabilisere kreftsykdommen mens de venter på infusjon med axi-cel. I denne ventetiden vil noen pasienter dø, mens andre blir for syke til å kunne tolerere behandling med CAR-T celleterapi. I noen tilfeller vil det i produksjonsprosessen ikke produseres et tilstrekkelig antall CAR-T celler nødvendig for behandlingen.

Bivirkninger

De fleste får bivirkninger etter infusjon av axi-cel. Etter hvert som de aktiverte CAR-T cellene prolifererer i pasienten og dreper kreftceller, vil inflammatoriske cytokiner frisettes. Dette kan forårsake cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) med symptomer som høy feber, lavt blodtrykk og pustevansker. En annen vanlig og alvorlig bivirkning er nevrotoksisitet. De vanligste nevrologiske bivirkningene er encefalopati, skjelvinger, forvirring, afasi og søvnighet. CRS og nevrotoksisitet kan være livstruende og kreve behandling i intensivavdeling på sykehus. Pasientene skal derfor overvåkes daglig de første 10 dagene etter infusjon.

En annen alvorlig bivirkning er sekundær hypogammaglobulinemi på grunn av B-celleaplasti. Pasienter med redusert nivå av immunoglobuliner, som produseres av B-celler, har økt risiko for infeksjoner og kan trenge månedlig substitusjonsbehandling med immunoglobuliner intravenøst (IVIG). Varigheten av B-celleaplasti er ikke kjent, men kan vare så lenge axi-cel er tilstede i pasienten.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Behandling av DLBCL og PMBCL er beskrevet i "[Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av maligne lymfomer" fra Helsedirektoratet. I dag blir ca. 50 – 60 % av pasientene kurert ved standard førstelinjebehandling med rituksimab kombinert med cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (R-CHOP). Pasienter med tilbakefall vil få ny behandling med kjemoterapi, etterfulgt av høydose kjemoterapibehandling og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) for de som responderer og som er egnet for slik behandling. For pasienter som er refraktære eller har hatt to eller flere tilbakefall, er dagens behandling ulike kjemoterapi kombinasjoner. Pasienter som får respons på tredje linje eller senere linjer kjemoterapi, og som har god allmenntilstand, kan få stamcelletransplantasjon (autolog eller allogene).

Effektdokumentasjon

Klinisk effekt og sikkerhet for axicabtagene ciloleucel er vist i en åpen, enarmet, fase 2 studie (ZUMA-1) hos voksne pasienter med refraktær DLBCL og PMBCL. Primært endepunkt var beste objektiv responsrate (ORR), som inkluderte komplett respons (CR) og partiell respons (PR), vurdert av utprøver i modifisert intention-to treat (mITT)¹ populasjon av alle pasienter som fikk axi-cel. Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) var sekundære endepunkter. ZUMA-1 pågår fortsatt. For

¹ ITT-populasjonen = innrullerte pasienter)

mITT-populasjonen = den modifiserte ITT som er de infuserte pasientene. Det frafaller noen pasienter mens de venter på produksjon av CAR-T behandlingen

nærmere beskrivelse av effektdokumentasjon henvises det til metodevurderingen [ID2019 143](#) og [sak 039-2021](#).

Sak 039-2021 ble oppsummert på følgende måte:

CAR-T cellederapi er et nytt behandlingsprinsipp. Langtidsvirkninger, både når det gjelder effekt og bivirkninger, er foreløpig ikke kjent. Så langt har ingen studier av CAR-T cellederapi fulgt pasientene lenge nok til å fastslå om pasienter med vedvarende respons kan anses å være kurert.

Den oppdaterte metodevurderingen er basert på 3-års OS-data, mens den opprinnelige metodevurderingen var basert på 2-årsdata. Beregnet overlevelsesgevinst og kostnadseffektivitet er forbedret, sammenlignet med den opprinnelige metodevurderingen, men fortsatt er estimert gevinst i totaloverlevelse og gevinst regnet i kvalitetsjusterte leveår for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi svært usikker. I ITT-populasjonen økte QALY-gevinsten fra 1,97 til 2,7 og i mITT-populasjonen økte QALY-gevinsten fra 2,36 til 2,94.

Samlet sett, selv om den oppdaterte innsendingen er basert på mer modne OS-data, er begrensningene identifisert i den opprinnelige vurderingen fortsatt til stede. ZUMA-1-studien er en enkeltarmet studie av liten størrelse (101 infuserte pasienter) som mangler en kontrollarm, og det er derfor ikke mulig å sammenligne resultatene fra denne studien med resultater fra komparatorstudiene uten høy grad av usikkerhet.



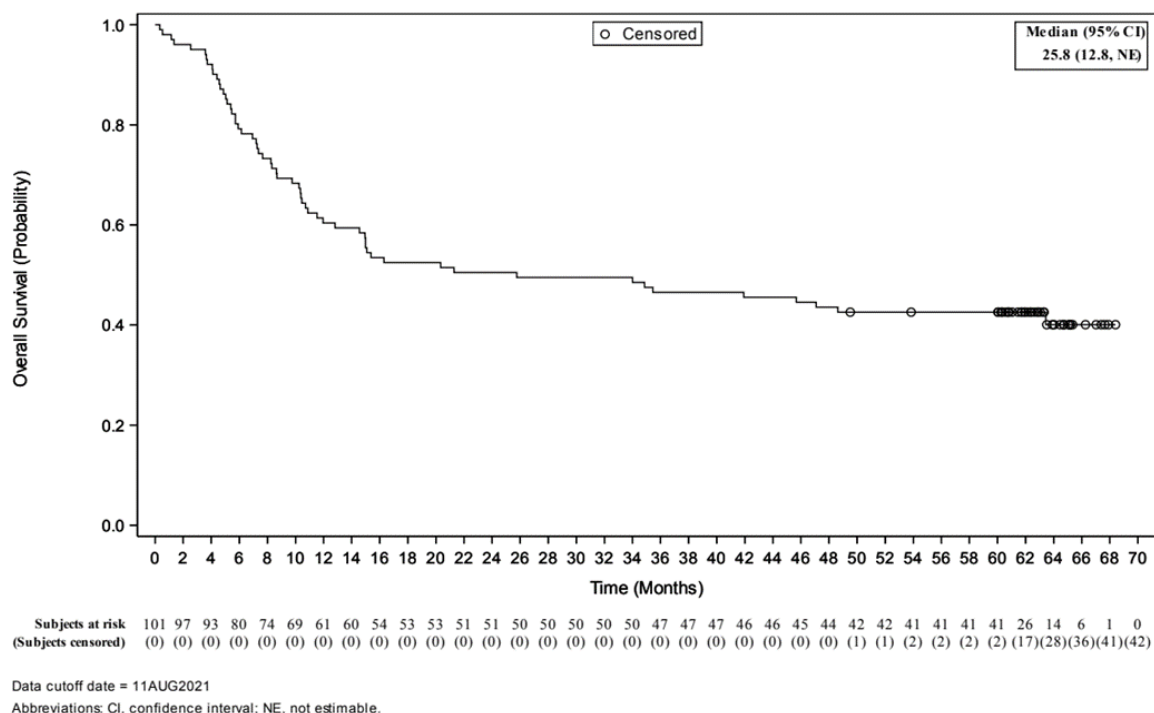
Ny vurdering

Nye effektdata etter 5 års oppfølging

Det foreligger nå 5-årsdata fra ZUMA-1 (datakutt 21-08-21) med en median oppfølgingstid² på 25,8 måneder (minimum 0,3, maksimum 68,4) i mITT-populasjonen. Når beregning av oppfølgingstid baseres på tidspunkt fra infusjon av axi-cel til data cut-off dato, uavhengig av om pasientene fortsatt er i live eller ikke, er median «potensiell» oppfølgingstid³ 63,1 måneder. Median OS i mITT-populasjonen er 25,8 måneder (95 % KI: 12,8 – ikke estimerbar), og uendret siden forrige metodevurdering (3-årsdata). OS-rate ved 5 år er 42,6 % (95 % KI 32,8 – 51,9), mens OS-rate ved 3 år var 46,5 % (95 % KI: 36,6 – 55,9).

² Actual follow-up time from axicabtagene ciloleucel dose as time from the first dose of axicabtagene ciloleucel to date of death or the last date known alive. (death date or last date known alive - axicabtagene ciloleucel treatment date + 1)/(365.25/12).

³ Potential follow up time is calculated as (the cutoff date - the axicabtagene ciloleucel first infusion date + 1)/30.4375.



Figur 1 Totaloverlevelse (OS) for mITT-populasjonen (n=101) i ZUMA-1, datakutt 11-08-2021.

Etter år 3 har det vært ytterligere fem dødsfall i ZUMA-1, se tabellen under. Av disse var det 3 pasienter som døde i år 4, og deretter 1 pasient i år 5 og 1 pasient etter år 5.

Tabell 1 Dødsfall i ZUMA-1, mITT-populasjonen (n=101)

n (%)	Total N=101	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year >5
Patients who died	59 (58)	40 (40)	10 (10)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Primary cause of death							
Progressive disease ^a	45 (45)	32 (32)	9 (9)	3 (3)	0	1 (1)	0
Other ^b	9 (9)	5 (5)	0	1 (1)	3 (3)	0	0
Adverse event ^c	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
Secondary malignancy	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)

a During ongoing safety monitoring after the data cutoff, one event of CNS lesion which was not amenable to biopsy was reported. Treatment for presumed progressive disease for diffuse large B-cell lymphoma was initiated by the investigator. b Events included infection (n=3), cardiac arrest (n=2), pulmonary nocardiosis (n=1), sepsis (n=1), complications of allogeneic transplant for previous treatment-related MDS not related to axi-cel (n=1), and unknown (n=1). c Two events had no causal relationship (sepsis, pulmonary embolism) and 2 events were related to axi-cel (brain injury due to cardiac arrest and hemophagocytic lymphohistiocytosis). Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CR, complete response; LBCL; large B-cell lymphoma; MDS, myelodysplastic syndrome.

Legemiddelverket har sammenlignet oppdaterte OS-data fra ZUMA-1 med ekstrapolerte OS-data i kostnad-per-QALY analysen som var Legemiddelverkets grunnanalyse i den forrige metodevurderingen (ID2019_143). I forrige metodevurdering ble OS ekstrapolert basert på 3-årsdata fra ZUMA-1. Nå foreligger studiedata for ytterligere to år.

Tabell 2 OS-rater i ZUMA-1 og helseøkonomiske analyse (Legemiddelverkets grunnanalyse, ID2019_143) for mITT-populasjonen

	OS-rater i ZUMA-1 (n=101)	OS-rater i helseøkonomisk analyse (ID2019_143)
1 år	60 %	61 %
2 år	51 %	50 %
3 år	47 %	47 %
42 mnd	46 %	46 %
48 mnd (4 år)	44 %	45 %
54 mnd	43 %	44 %
60 mnd (5 år)	43 %	44 %
10 år	---	40 %
20 år	---	34 %

Framskrivningen av OS, og potensialet for kurasjon, er en av de viktigste usikkerhetene i analysene av kostnadseffektivitet for axicabtagene ciloleucel. De oppdaterte OS-dataene fra ZUMA-1 følger i hovedsak den framskrivningen av OS som ble gjort i Legemiddelverkets grunnanalyse i forrige metodevurdering. Pasientene i studien er nå fulgt opp i 5 år, og nye OS data vil redusere usikkerheten noe i den inkrementell kostnad-effektbrøken (IKER) for axicabtagene ciloleucel sammenlignet med kjemoterapi som ble beregnet basert på 3-årsdata fra ZUMA-1 (ID2019_143). Estimaten for langtidsoverlevelse (>5 år) i modellen er fortsatt ikke bekreftet av kliniske data. Legemiddelverket har ikke ekstrapolert OS-data på nytt eller gjort nye helseøkonomiske analyser basert på de oppdaterte studiedataene fra ZUMA-1.

Øvrige begrensninger i dokumentasjonsgrunnlaget, som er påpekt i de tidligere vurderingene, gjelder fortsatt. Studien ZUMA-1 har enkeltarmet studiedesign og er relativt liten (111 innrullerte pasienter, 101 infuserte pasienter), og mangelen på kontrollarm gjør det ikke mulig å sammenligne resultater fra denne studien med resultater fra komparatorstudiene uten stor grad av usikkerhet.

Pristilbud

Gilead har 14.09.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
LIS pris mottatt 12.01.2021	Yescarta, Infusjonsvæske 1 pose	3 984 723,80 NOK	
LIS pris mottatt 14.9.2022	Yescarta, Infusjonsvæske 1 pose	3 984 723,80 NOK	

Yescarta gis som én enkeltdose.

Kostnadseffektivitet

Tabellen under viser Legemiddelverket beregninger av merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for ITT og MITT populasjonen med maksimal AUP og tilbudt pris pr 14.09.2022:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP eks. mva. for ITT populasjonen	1,04 mill. NOK

LIS pris mottatt 14.9.2022 eks. mva for ITT populasjonen	
Maks AUP eks. mva. for mITT populasjonen	1,06 mill. NOK
LIS pris mottatt 14.9.2022 eks. mva for mITT populasjonen	

Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på om lag 15-16 gode leveår for denne pasientgruppen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har gjort beregninger av budsjettkonsekvenser, det er lagt til grunn at om lag 20 r/r DLBCL og r/r PMBCL pasienter vil være aktuelle for behandling med Yescarta i Norge.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva. ITT populasjonen	68 mill. NOK
LIS pris mottatt 14.09.2022 inkl. mva ITT populasjonen	
Maks AUP inkl. mva. mITT populasjonen	75 mill. NOK
LIS pris mottatt 14.09.2022 inkl. mva mITT populasjonen	

Avtaleverk for gen- og celleterapi

Beslutningsforum behandlet den 20.06.2022, i [sak 84-2022](#) Avtaleverk for gen- og celleterapi. Beslutningsforum fattet følgende beslutning:

- Beslutningsforum gir sin tilslutning til avtaleverket for gen- og celleterapi.
- Avtaleverket skal tas i bruk fra 1. juli 2022 og skal ligge til grunn for nye gen- og celleterapi som blir vurdert i Beslutningsforum etter denne dato.
- Sykehusinnkjøp HF vil forelegge en erfaringsrapport med avtaleverket etter ett år.

Avtaleverket består i hovedsak av tre deler:

- En rammeavtale mellom de regionale helseforetakene og legemiddelselskap som regulerer de generelle problemstillingene knyttet til gen- og celleterapi. Avtalen tar utgangspunkt i standard rammeavtale som inngås for ordinære legemidler som blir besluttet innført i nye metoder, men er justert for å være tilpasset særskilte forhold med gen- og celleterapi
- En leveranseavtale mellom sykehusapotek, behandlende sykehus og legemiddelselskap som regulerer de mer spesielle problemstillingene knyttet til gen- og celleterapi. For de gen- og celleterapiene som så langt har vært behandlet, har det vært utarbeidet produktspesifikke avtaler, uten en standard mal
- Øvrige bilag som regulerer spesifikke forhold knyttet til et enkelt legemiddel. Bilagene skal utfylles i tråd med vilkårene i rammeavtalen og leveranseavtalen, men presiserer særskilte forhold knyttet til det enkelte produkt.

Det ble i 2021, før avtaleverket for gen- og celleterapi ble besluttet, utarbeidet et utkast til Supply Agreement mellom Gilead, Sykehusapotekene HF (SAHF) og Oslo universitetssykehus (OUS), og Quality Agreement mellom Kite Pharma EU B.V, OUS og SAHF som underlag til Beslutningsforums behandling av saken den 26.04.2021.

Det er nå gjennomført ytterligere dialog og forhandlinger mellom SAHF, OUS, Gilead og Sykehusinnkjøp for å ferdigstille utkast til avtaler med bilag sett i lys av avtaleverket som ble besluttet innført fra 01.07.2022.

I henhold til preparatomtalen skal Yescarta administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Yescarta.

Vedlegg II til preparatomtalen del D har føringer for senterkvalifikasjon og opplæringsprogram. Innhold og format vil være regulert i vedlegg til rammeavtale mellom Helseforetakene og leverandør. Som det framgår av metodevurderingen vil det i første omgang være et begrenset pasientantall som vil være aktuelle for behandlingen, og behandlingen vil i første omgang være begrenset til å gis ved Oslo universitetssykehus HF.

Det vil inngås avtaler mellom OUS, Sykehusapotekene HF og Gilead som regulerer særlige forhold knyttet til Yescarta.

Betydning for framtidig anskaffelse

Dersom Yescarta blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.10., 2022, kan legemiddelet tas i bruk til tilbudt LIS-pris fra 15.11.2022. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av nødvendige forberedelser for å ta i bruk legemiddelet, herunder kvalifisering av behandlingssenter som beskrevet over. Sykehusinnkjøp har startet å kartlegge mulighetsrommet for en framtidig konkurranse mellom ulike CAR-T-behandlinger på dette området.

Informasjon om refusjon av Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) i andre land

Sverige: Yescarta til DLBCL ble anbefalt av NT-rådet 6. september 2019⁴.

Danmark: 15. mai 2019 anbefalte Medicinrådet ikke å innføre Yescarta til DLBCL.⁵

⁴ [https://www.janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axicabtagenciloceucel-\(Yescarta\)-190906.pdf](https://www.janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axicabtagenciloceucel-(Yescarta)-190906.pdf)

⁵ <https://medicinraadet.dk/nyheder/2019/medicinraadet-anbefaler-ikke-axicabtagene-ciloleucel-yescarta-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom>

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 notater fra Sykehusinnkjøp HF.

Relapserende/refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og r/r primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) er begge aggressive subtyper av non-Hodgkins lymfom (NHL) og har dårlig prognose med dagens behandling. Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap på 15-16 QALY for denne pasientgruppen. Klinikere anslår at cirka 20 voksne pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL kan være kandidater for behandling med axicabtagene ciloleucel hvert år i Norge. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) er CAR-T celleterapi, som er en ny type avansert behandling der pasientens egne T-celler reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de blir i stand til å identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19.

Dette er en revurdering basert på 5-års OS-data, mens den forrige metodevurderingen var basert på 3-årsdata. Ved vurderingen basert på 3-års oppfølgingsdata var IKER beregnet til å ligge i øvre sjikt av det som vanligvis er betalingsvilligheten, og begrunnet i betydelig usikkerhet om langtidseffekten av behandlingen ble axi-cel besluttet ikke innført.

Framskrivningen av OS, og potensialet for kurasjon, er en av de viktigste usikkerhetene i analysene av kostnadseffektiviteten for axi-cel. De oppdaterte OS-dataene fra ZUMA-1 følger i hovedsak den framskrivningen av OS som ble gjort i Legemiddelverkets grunnanalyse i forrige metodevurdering. Estimaten for langtidsoverlevelse over 5 år i modellen er fortsatt ikke bekreftet av kliniske data.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at axicabtagene ciloleucel (Yescarta) innføres til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn det som ligger til grunn for denne beslutningen.

Behandlingen skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF.

Før metoden kan tas i bruk må de nødvendige avtalene mellom leverandør, Oslo universitetssykehus HF, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp HF signeres.

Beslutningsforum for nye metoder forutsetter at relevante behandlingsdata registreres slik at en kan følge effekten over tid.

Behandlingen kan tas i bruk til tilbudt pris fra 15.11.2022. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av nødvendige forberedelser for å ta i bruk axicabtagene ciloleucel.

Ved indikasjonsutvidelse av Yescarta vil det fremforhandles en ny avtale som også inkluderer indikasjonen diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [notat med vurdering av 5-års data](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 03.10.2022

Sak til beslutning: ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling (revurdering)

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling (revurdering).

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.10.2022 klarert at notat og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

**ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av
diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle
lymfom etter to eller flere linjer med systemisk behandling –
Revurdering**

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.12.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	24.02.2020 30.03.2020
Beslutning første gang i Beslutningsforum	26.04.2022
Oppdatert dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	
Notat ferdigstilt av Legemiddelverket	20.09.2022
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	n.a
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.09.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	14.09.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	19.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	18 dager hvorav 13 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	03.10.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 5. oktober 2022

ID2019_143: Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) Behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom - revurdering

Bakgrunn

Prisnotat av 5.10.2022 erstatter Prisnotat av 19.9.2022, det er kun prisen (LIS-AUP inkl.mva.) i avsnittet «Pristilbud», samt dato for når legemidlet evt kan tas i bruk som er endret.

Vi viser til notat fra Legemiddelverket 14.9.2022 og tidligere revurdering av Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom av 9.11.2020.

Den aktuelle metoden gjelder residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Vi viser til at det er bestilt metodevurdering Yescarta i en tidligere linje behandling: «til behandling av voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og høygradig B-cellelymfom».

Legemiddelverkets notat av 14.9.2022 beskriver 5-årsdata fra ZUMA-1. Da Beslutningsforum vurderte saken 26.4.2021 lå 3-årsdata fra ZUMA-1 til grunn.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.04.2021)

1. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) innføres ikke til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.
2. Det er fortsatt betydelig usikkerhet om langtidseffekten av behandlingen, prisen er for høy og modell for prisavtale er ikke akseptabel.
3. Beslutningsforum for nye metoder ber Sykehusinnkjøp HF om å gå inn i nye forhandlinger med legemiddelfirmaet.



Pristilbud

Gilead har 14.9.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
	Yescarta, Infusjonsvæske 1 pose	3 984 723,80 NOK	

Yescarta gis som én enkeltdose.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har gjort beregninger av merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP eks. mva. for ITT populasjonen	1,04 mill. NOK
LIS pris mottatt 14.9.2022 eks. mva for ITT populasjonen	
Maks AUP eks. mva. for mITT populasjonen	1,06 mill. NOK
LIS pris mottatt 14.9.2022 eks. mva for mITT populasjonen	

Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er ca. 15-16 gode leveår for denne pasientgruppen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har gjort beregninger av budsjettkonsekvenser, det er lagt til grunn at om lag 20 r/r DLBCL og r/r PMBCL pasienter vil være aktuelle for behandling med Yescarta i Norge.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva. ITT populasjonen	68 mill. NOK
LIS pris mottatt 12.01.2021 inkl. mva ITT populasjonen	
Maks AUP inkl. mva. mITT populasjonen	75 mill. NOK
LIS pris mottatt 14.9.2022 inkl. mva mITT populasjonen	

Avtaleverk for gen- og celleterapi

I henhold til preparatomtalen skal Yescarta administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Yescarta.

Vedlegg II til preparatomtalen del D har føringer for senterkvalifikasjon og opplæringsprogram. Innhold og format vil være regulert i vedlegg til rammeavtale mellom Helseforetakene og



leverandør. Som det framgår av metodevurderingen vil det i første omgang være et begrenset pasientantall som vil være aktuelle for behandlingen, og behandlingen vil i første omgang være begrenset til å gis ved Oslo universitetssykehus HF.

Det vil bli inngått avtaler mellom OUS, Sykehusapotekene HF og Gilead som regulerer særlige forhold knyttet til Yescarta.

Betydning for framtidig anskaffelse

Dersom Yescarta blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.10.2022, kan legemiddelet tas i bruk til tilbudt LIS-pris fra 15.11.2022. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av nødvendige forberedelser for å ta i bruk legemiddelet, herunder kvalifisering av behandlingssenter som beskrevet over.

Sykehusinnkjøp har startet å kartlegge mulighetsrommet for en framtidig konkurranse mellom ulike CAR-T-behandlinger på dette området.

Informasjon om refusjon av Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) i andre land

Sverige: Yescarta til DLBCL ble anbefalt av NT-rådet 6. september 2019¹.

Danmark: 15. mai 2019 anbefalte Medicinrådet ikke å innføre Yescarta til DLBCL².

Oppsummering

Sykehusinnkjøp HF har gjennomført prisforhandling med Gilead. Dersom Yescarta blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.10.2022, kan legemiddelet tas i bruk til tilbudt avtalepris fra 15.11.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

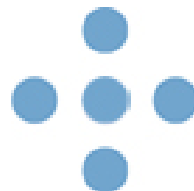
¹

[https://www.janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axicabtagenciloceucel-\(Yescarta\)-190906.pdf](https://www.janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axicabtagenciloceucel-(Yescarta)-190906.pdf)

² <https://medicinraadet.dk/nyheder/2019/medicinradet-anbefaler-ikke-axicabtagene-ciloleucel-yescarta-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	2.9.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.9.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	19.9.2022	Ikke oppdatert i revidert utgave
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	18 dager hvorav 13 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 133 – 2022 ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Niraparib (Zejula) innføres ikke som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

2. Prisen er for høy sett opp mot den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 10.10.2022

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

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

ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at niraparib (Zejula) ikke innføres som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Prisen er for høy sett opp mot den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet Zejula (niraparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Zejula i henhold til *ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer*

(fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Glaxo Smith Kline (GSK).

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

I 2020 var det 487 nye tilfeller av eggstokkreft i Norge. Forekomsten øker med alderen og gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunkt er 69 år. Insidensen har vært stabil de siste ti årene og dødeligheten har vært synkende. Rundt halvparten av pasientene er i live fem år etter diagnose, men prognosen er dårligere for pasienter med metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet. Symptomene er diffuse med magesmerter, kvalme, diaré, forstoppelse og/eller hyppig vannlating, og forveksles ofte med andre tilstander. Ovarialkreft oppdages derfor vanligvis sent, og over 70 % har spredning når kreften oppdages.

Epitelial ovarialkreft, som er en fellesbetegnelse på kreftsvulster som utgår fra overflateepitelet i eggstokkene, er den tredje vanligste form av underlivskreft i Norge.

Epiteliale svulster deles inn i tre hovedtyper:

- tumor som utgår fra overflaten i ovariene (eggstokkreft)
- tumor utviklet i tuben (egglederkreft)
- epitelial bukhinnekreft (peritonealt karsinom)

Rundt 10-15 % av ovarialkrefttilfellene kan tilskrives arvelige forhold og livstidsrisiko for utvikling av ovarialkreft er forhøyet ved mutasjon i genene BRCA11 (30-40 % risiko) og/eller BRCA2 (20-30 %). Resterende pasienter har BRCA negativ sykdom og tilhører gruppen med spontan eggstokkreft. Ovarialkreft klassifiseres i stadiene I-IV (FIGO-inndeling)², hvorav stadiene III og IV anses som høygradig. Sykdommens stadium ved oppstart av behandling har stor betydning for prognosen.

Alvorlighet og prognosetap

Ovarialkreft er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på om lag 14,9 QALY for denne populasjonen med utgangspunkt i at det ikke er gitt annen vedlikeholdsbehandling i første linje.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2020 var det 487 nye tilfeller av eggstokkreft i Norge. Basert på estimert andel pasienter med BRCA negativ status og respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi, anslås det at om lag 93 pasienter per år vil være aktuelle for førstelinje vedlikeholdsbehandling med niraparib.

Behandling med niraparib (Zejula)

Indikasjon

Niraparib er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med fullstendig eller delvis respons etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi.

¹ BReast CAncer gene

² FIGO = The International Federation of Gynecology and Obstetrics

• Stadium I: Tumor begrenset til eggstokkene/egglederne • Stadium II: Eggstokkreft med utbredelse begrenset til bekkenet, tumor i en eller begge eggledere med spredning innenfor bekkenet, eller primær bukhinnekreft • Stadium III: Spredning utenfor bekkenet, men begrenset til bukhulen og/eller spredning til lymfeknuter retroperitonealt (bekken eller para-aortalt) eller i lyskene • Stadium IV: Fjernmetastaser og/eller pleuravæske med innhold av tumorceller

Denne metodevurderingen er en vurdering ved denne indikasjonen, men for undergruppen BRCA-negative pasienter.

Niraparib er også indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Behandling med niraparib som vedlikeholdsbehandling i andrelinje til BRCA-negative pasienter som har fått respons på sin andre behandling med platinabasert kjemoterapi etter tilbakefall på førstegangsbehandling, ble vurdert i ID2019_107. Beslutningsforum besluttet i [sak 49-2020](#), den 25.05.2020, å innføre niraparib til andrelinjebehandling av undergruppen BRCA-negative: *Niraparib (Zejula) kan innføres til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.*

Virkningsmekanisme

Niraparib er en hemmer av poly(adenosine diphosphate [ADP]–ribose) polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i deoksyribonukleinsyre (DNA)-reparasjon. Niraparib-indusert cytotoxisitet kan involvere hemming av PARPs enzymatiske aktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød. Økt niraparib-indusert cytotoxisitet er observert i tumorcellelinjer med eller uten mangler i BRCA1 og BRCA2-tumorsuppressorgenerne.

Dosering

Anbefalt dose av niraparib ved førstelinje vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft er 200 mg per oralt én gang daglig. For pasienter som veier ≥ 77 kg og har trombocytterverdier ved baseline $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, er anbefalt dose av niraparib 300 mg per oralt, én gang daglig. Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon eller ikke-tolererbar toksisitet.

Bivirkninger

De vanligste alvorlige bivirkningene $> 1\%$ er trombocytopeni og anemi. Andre bivirkninger observert hos $\geq 10\%$ av pasientene i studier var Gastrointestinale bivirkninger (kvalme/oppkast, konstipasjon/diaré, abdominalsmerter), redusert appetitt, hodepine, insomni, hypertensjon, asteni, svimmelhet, fatigue, hetetokter, hoste, dyspné, artralgi, ryggsmertor, reduserte leukocyt- og nøytrofilverdier.

For utfyllende informasjon om behandling med niraparib, henvises det til preparatomtalen for Zejula.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Helsedirektoratet har utarbeidet [et nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for behandling av eggstokkreft, egglederkreft og bukhinnekreft, oppdatert i 2020. Ved avansert BRCA negativ ovarialkreft FIGO stadium II – IV er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av platinabasert kjemoterapi. Hos pasienter med høygradig kreft eller høy risiko for tilbakefall gis også bevacizumab som tillegg til kjemoterapi etterfulgt av bevacizumab vedlikeholdsbehandling. Pasienter med BRCA negativ homolog rekombinasjon (HRD)-positiv sykdom vil kunne få vedlikeholdsbehandling med bevacizumab i kombinasjon med olaparib (ID2020_009). Denne behandlingen ble besluttet innført av Beslutningsforum i sak 154-2021, den 22.11.2021.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen er PRIMA-studien som var en dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 studie av niraparib monoterapi sammenliknet med "vent-og-se" rutineoppfølging som vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, etter respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi. PRIMA-studien inkluderte pasienter uavhengig av BRCA status, men kun pasienter med BRCA negativ sykdom vurderes i denne metodevurderingen. Metodevurderingen baserer seg på en post-hoc-analyse av BRCA-negative pasienter fra PRIMA-studien. Komparator «vent-og-se» oppfattes av klinikere Legemiddelverket har konsultert, som relevant for pasienter med lav

residivrisiko, mens pasienter med høy residivrisiko i norsk praksis vil få behandling med bevacizumab. Flertallet av pasientene i PRIMA-studien hadde høy residivrisiko, og effekten av niraparib er derfor trolig noe overestimert i forhold til norsk klinisk praksis på grunn av suboptimal behandling i studiens kontrollarm.

Det primære endepunktet i PRIMA-studien var median progresjonsfri overlevelse (PFS). PFS var signifikant lengre i niraparib-armen, 10,9 måneder, sammenliknet med placebo-armen med PFS på 7,3 måneder. Totaloverlevelse (OS) og tid fra randomisering til andre progresjon eller død (PFS2) var sekundære endepunkter, men disse analysene var umodne ved datakutt.

Det er nylig publisert data fra en annen randomisert, dobbeltblindet fase III studie som sammenlikner niraparib vedlikeholdsbehandling med rutine overvåkning i 1. linje (PRIME). I denne studien er BRCA-negative en pre-definert subgruppe og en bredere pasientpopulasjon er innrullert (dvs. også pasienter med lav risiko for tilbakefall). Studien er ikke en del av denne metodevurderingen, og er ikke vurdert av Legemiddelverket, men resultatene er summert i [GSKs vedlegg](#) til rapporten.

Legemiddelverket mener effekten av niraparib til pasienter med BRCA-negativ status og høygradig sykdom, er godt dokumentert og klinisk relevant, men det er metodologiske utfordringer og usikkerhet knyttet til de effektestimatene som beregnes i ikke-stratifiserte subgrupper.

Helseøkonomi

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse fra GSK, og forutsetninger for denne. Forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn for sin metodevurdering, er de samme som i basecase-analysen til GSK, med noen unntak. Det henvises til [metodevurderingsrapporten fra side 54](#) for nærmere beskrivelse av forutsetningene i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har beregnet en merkostnad (IKER) for niraparib sammenliknet med «vent-og-se» rutineoppfølging til 1,5 millioner NOK ved bruk av maksimal pris. Med rabattert pris (LIS-AUP) er IKER beregnet til [REDACTED]

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet

Analysene er gjort på en post hoc-definert subpopulasjon, noe som i seg selv medfører usikkerhet i alle de relative effektestimatene. Videre vanskeliggjør de umodne PFS2- og OS-dataene ekstrapoleringen av langtidseffekt for førstelinjes vedlikeholdsbehandling med niraparib, og tilfører en betydelig grad av usikkerhet i det relative effektestimatet for OS. Framskrivningen er høyst usikker, men er forsøkt harmonisert med de anslagene Legemiddelverket har fått fra klinikere i forbindelse med denne og tidligere metodevurderinger på forventet overlevelsesgevinst.

Det er flere andre kilder til usikkerhet i analysene som kan påvirke kostnadseffektiviteten av metoden, slik som behandlingens lengde, doseintensitet og etterlevelse/svinn, og spesielt to forhold kan bidra til overestimering av effektestimater:

- 1) PRIMA-studien inkluderte en høyrisiko populasjon der flertallet hadde behov for neoadjuvant kjemoterapi eller hadde makroskopisk restsykdom. Disse pasientene får i norsk klinisk praksis bevacizumab (+ olaparib for HRD+ pasienter), og norske pasienter har derfor trolig noe mer optimistiske overlevelsesprognoser, men også høyere kostnader til behandling.
- 2) Andelen pasienter i studien som fikk etterfølgende behandling med PARP-hemmer er lav sammenliknet med norske forhold (ca. 5 % vs. 30-50 %). Sammenliknet med norske forhold er altså behandling etter progresjon i studiens kontrollarm suboptimal og underestimerer forventet OS i kontrollarmen.

Det er i modellen ikke mulig å gjøre justeringer i effektestimater for å belyse hvor stor påvirkning valg av komparator (bevacizumab vs «vent og se») har i analysene. Det er heller ikke mulig å gjøre en god justering av bruk av PARP-hemmer i andrelinje, all den tid en justering av bruk bare endrer kostnader og ikke effekt. Legemiddelverket har gjort scenarioanalyser på sin hovedanalyse med en høyere andel

PARP-hemmer i andrelinje (økte kostnader, ingen effektjustering) for pasienter i «vent og se»-armen, noe som reduserer IKER betydelig.

Bruk av niraparib som vedlikeholdsbehandling ved tilbakefall, det vil si til andrelinjebehandling, er tidligere metodevurdert av Legemiddelverket og innført. Det vil trolig være noe større utgifter knyttet til innføring av behandlingen i 1. linje sammenlignet med 2. linje, blant annet på grunn av flere pasienter og trolig også lengre behandlingstid. Hvorvidt 1. linjes behandling vil gi en økt PFS- og/eller OS-gevinst sammenliknet med 2. linjes behandling kan ikke fastslås per i dag, da indirekte sammenlikninger mellom studier er forbundet med stor usikkerhet, og det mangler 2. linje data for populasjonen som er BRCA-negativ.

Pristilbud

GlaxoSmithKline har 21.09.2022 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for den videre prosessen:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
126552	Zejula kapsler 100 mg, 56 stk	71 703,20 NOK	
543349	Zejula kapsler 100 mg, 84 stk	107 536,70 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] og en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt pris (LIS-AUP). Kostnadene er beregnet med dosering 200 mg x 1 som er startdose for pasienter < 77 kg og for pasienter med trombocytverdier <150 000/μl. Pasienter ≥77 kg og med trombocytverdier ved baseline ≥150 000/μl, skal ha startdose 300 mg x 1 i henhold til SPC. Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet følgende kostnadseffektivitet.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 500 000 NOK/QALY
Avtalepris 21.09.2022 uten mva	

Beregnet IKER på [redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser dersom niraparib innføres til aktuell indikasjon. Det bemerkes at det ikke er trukket fra besparelser som vil oppstå på grunn av lavere forbruk av niraparib i andrelinje dersom niraparib blir tilgjengelig i en tidligere linje.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	62,4 millioner NOK
Avtalepris mottatt 21.09.2022 inkl. mva	

Med et forventet pasientantall på 93 nye pasienter i året og behandlingsstopp etter tre år, har Legemiddelverket beregnet en årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens totale budsjett i det femte budsjettåret er [redacted] (LIS-pris alle inkluderte legemidler) inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Legemiddelverket antar at en innføring av niraparib til den metodevurderte indikasjonen vil flytte behandling med PARP-hemmer fra andrelinje til førstelinje for mange pasienter. Det gis kun tilbud om PARP-hemmer én gang. Den reelle budsjettvirkningen for sykehusene vil derfor være noe lavere enn estimert når dagens behandlingskostnader for PARP-hemmere i andrelinje trekkes fra.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen faglig likeverdige legemidler til denne indikasjonen per i dag. Niraparib er rangert mot olaparib til flere andre indikasjoner. Dersom niraparib innføres til aktuell indikasjon, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av niraparib (Zejula) i andre land

Sverige: Subventioneras.³ Beslutning publisert 21.06.2021.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke niraparib til pasienter med kreft i æggestokkene, som ikke har BRCA-mutation og er HRD-negative.⁴

Skottland (SMC): Innført til bruk i NHS Scotland.⁵ Beslutning publisert 10.05.2021.

England (NICE/NHS): Tilgjengelig gjennom Cancer Drugs Fund, ikke innført til rutinebruk i NHS pga usikkerhet rundt kostnadseffektivitet.⁶ Beslutning publisert 17.02.2021.

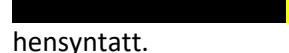
Vurdering fra fagdirektørene

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

Høygradig, avansert, kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på 14,9 QALY. Det antas at 93 pasienter vil være aktuelle for behandling med niraparib i førstelinje hvert år.

Legemiddelverket har gjennomført en kostnad-nyttevurdering. Metodevurderingen baserer seg på en post-hoc-analyse av BRCA-negative pasienter fra PRIMA-studien, der pasientene ble randomisert til enten behandling med niraparib eller placebo i kombinasjon med «vent-og-se» rutineoppfølging. Komparator «vent-og-se» oppfattes av klinikere Legemiddelverket har konsultert, som relevant for pasienter med lav residivrisiko, mens pasienter med høy residivrisiko i norsk praksis vil få behandling med bevacizumab. Flertallet av pasientene i PRIMA-studien hadde høy residivrisiko, og effekten av niraparib er derfor trolig noe overestimert. Det primære endepunktet i PRIMA-studien var median progresjonsfri overlevelse (PFS), som var signifikant lengre i niraparib-armen (10,9 måneder) sammenliknet med placebo-armen (7,3 måneder). Overlevelsedataene var umodne.

Med tilbudt pris er merkostnaden til behandling med niraparib som førstelinjebehandling beregnet til

 Budsjettkonsekvensene i det 5.budsjettåret er beregnet til 
 Reduserte kostnader til behandling med PARP-hemmer i andre linje er da ikke hensyntatt.

Fagdirektørene anbefaler at niraparib (Zejula) ikke innføres som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

³ [Zejula ingår i högkostnadsskyddet för ytterligare patientgrupp med begränsning \(tlv.se\)](https://www.tlv.se)

⁴ [Niraparib \(Zejula\) - Kræft i æggestokkene \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)

⁵ [niraparib-zejula-final-april-2020-amended-4521docx-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](https://www.scottishmedicines.org.uk)

⁶ [1 Recommendations | Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy | Guidance | NICE](https://www.nice.org.uk)

Prisen er for høy sett opp mot den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2020_050](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 29.09.2022

Sak til beslutning: ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 28.09.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	22.06.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.06.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	29.09.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22.06.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.08.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	04.06.2021-02.12.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	02.08.2021-02.12.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	11.07.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	343dager hvorav 34dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 309dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	03.03.2022 - endelig rapport 13.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.05.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	21.09.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	23.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	205 dager hvorav 142 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 63 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	26.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	29.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 23. september 2022

ID2020_050: Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi

Bakgrunn

Vi viser til metodevurderingsrapport datert 11.07.2022 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Zejula i henhold til bestilling ID2020_050 og godkjent preparatomtale.

Metodevurderingen baserer seg på en post-hoc analyse av BRCA-negative pasienter fra PRIMA-studien, der pasientene ble randomisert til enten behandling med niraparib eller placebo i kombinasjon med «vent-og-se» rutineoppfølging. Komparator «vent-og-se» oppfattes av klinikere Legemiddelverket har konsultert med som relevant for pasienter med *lav* residivrisiko, mens pasienter med *høy* residivrisiko i norsk praksis vil få behandling med bevacizumab. Flertallet av pasientene i PRIMA-studien hadde høy residivrisiko, og effekten av niraparib er derfor trolig noe overestimert. Det primære endepunktet i PRIMA-studien var median PFS, som var signifikant lengre i niraparib-armen (10.9 mnd) sammenliknet med placebo-armen (7.3 mnd). Overlevelsedata var umodne.

Klinikere Legemiddelverket har konsultert med anslår at ca 93 pasienter med avansert, BRCA-negativ ovarialcancer vil være aktuelle for 1. linje vedlikeholdsbehandling med niraparib hvert år.

Pristilbud

GlaxoSmithKline har 21.09.2022 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for den videre prosessen:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
126552	Zejula kapsler 100 mg, 56 stk	71 703,20 NOK	



543349	Zejula kapsler 100 mg, 84 stk	107 536,70 NOK	
--------	-------------------------------	----------------	--

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] og en årskostnad på om lag [REDACTED] med tilbudt pris (LIS-AUP). Kostnadene er beregnet med dosering 200 mg x 1 som er startdose for pasienter < 77 kg og for pasienter med trombocyttdier <150 000/ μ l. Pasienter $\geq$ 77 kg og med trombocyttdier ved baseline $\geq$ 150 000/ μ l, skal ha startdose 300 mg x 1 i henhold til SPC. Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet følgende kostnadseffektivitet. Absolutt prognosetap er beregnet til ca 15 QALYs. Legemiddelverket mener det er usikkerhet knyttet til estimatet for helsenytte og at den relative effektstørrelsen observert i PRIMA-studien sannsynligvis er overestimert pga suboptimal behandling i studiens kontrollarm, sammenliknet med norske forhold.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 500 000 NOK/QALY
Avtalepris 21.09.2022 uten mva	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser dersom niraparib innføres til aktuell indikasjon. Det bemerkes at det ikke er trukket fra besparelser som vil oppstå pga lavere forbruk av niraparib i 2.linje dersom niraparib blir tilgjengelig i en tidligere linje.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	62,4 millioner NOK
Avtalepris mottatt 21.09.2022 inkl. mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen faglig likeverdige legemidler til denne indikasjonen pr i dag, men niraparib er rangert mot olaparib til flere andre indikasjoner. Dersom niraparib innføres til aktuell indikasjon, kan medikamentet tas i bruk fra beslutningsdato.

Informasjon om refusjon av niraparib (Zejula) i andre land

Sverige: Subventioneras.¹ Beslutning publisert 21.06.2021.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke niraparib til pasienter med kræft i æggestokkene, som ikke har BRCA-mutation og er HRD-negative.²

Skottland (SMC): Innført til bruk i NHSScotland.³ Beslutning publisert 10.05.2021.

England (NICE/NHS): Tilgjengelig gjennom Cancer Drugs Fund, ikke innført til rutinebruk i NHS pga usikkerhet rundt kostnadseffektivitet.⁴ Beslutning publisert 17.02.2021.



Oppsummering

Dersom Zejula innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten for aktuell indikasjon i Beslutningsforums møte 18.10.2022, kan medikamentet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

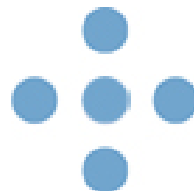
Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	03.03.2022	Endelig rapport: 13.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.05.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.09.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	23.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	205 dager hvorav 142 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 63 dager.	

¹[Zejula ingår i högkostnadsskyddet för ytterligare patientgrupp med begränsning \(tlv.se\)](https://www.tlv.se/zejula)

²[Niraparib \(Zejula\) - Kræft i æggestokkene \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk/niraparib-zejula)

³[niraparib-zejula-final-april-2020-amended-4521docx-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](https://www.scottishmedicines.org.uk/niraparib-zejula-final-april-2020-amended-4521docx-for-website.pdf)

⁴[1 Recommendations | Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy | Guidance | NICE](https://www.nice.org.uk/guidance/TA752)



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 134 – 2022 ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Atezolizumab (Tecentriq) innføres som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq)* som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 07.10.2022

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

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

ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq) innføres som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av atezolizumab i henhold til bestilling *ID2021_034, Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$* , og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Urotelialt karsinom i blære og urinveier (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftformen etter prostatakreft i Norge. I 2021 ble 1871 personer rammet av kreft i urinblære, urinrør og urinleder i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene var lokalisert til blæren. Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder, gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er ifølge norske kliniske eksperter rundt 73 år. Om lag 10 % av pasientene har lokalavansert eller metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet. Lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er en alvorlig tilstand med dårlig prognose. Hvis sykdommen oppdages i stadium IV (spredning til andre organer) er 5 års overlevelse 6,7 % for menn og 12,3 % for kvinner.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på om lag 14 QALYs. Dette gjelder for hele populasjonen av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, der gjennomsnittlig alder ligger rundt 70 år. For pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, der gjennomsnittsalderen ligger rundt 80 år, vil APT være vesentlig lavere. For pasienter med metastaser som ikke kan få kjemoterapi ligger totaloverlevelsen mellom 3 og 6 måneder.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientgruppen som er aktuell for denne metoden er svært liten. Basert på klinikerinnspill har Legemiddelverket estimert at om lag 10-15 pasienter kan være aktuelle for behandling med atezolizumab hvert år i Norge. Dette er pasienter som ikke har andre behandlingsmuligheter.

Behandling med atezolizumab (Tecentriq)

Indikasjon for denne vurderingen

Atezolizumab som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1 uttrykk $\geq 5\%$.

I tillegg er atezolizumab indisert ved levercellekarsinom, trippel-negativ brystkreft, lungekreft og blærekreft etter tidligere kjemoterapi.

Virkningsmekanisme

Atezolizumab er en type immunterapi som kalles sjekkpunkthemmere og er et humanisert, monoklonalt antistoff som er rettet mot overflateproteinet PD-L1. Atezolizumab binder seg til PD-L1 og blokkerer interaksjon med PD-1 på T-celler. Dermed stoppes hemmingen av T-cellene og antitumorrespons kan aktiveres.

Dosering

1200 mg gis som intravenøs infusjon hver tredje uke. Pasienten behandles inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

Sikkerheten av atezolizumab som monoterapi er basert på samlede data fra 3854 pasienter på tvers av flere tumortyper. De vanligste bivirkningene ($> 10\%$) var fatigue (33,1 %), nedsatt appetitt (23,5 %), kvalme (21,8 %), pyreksi (19,7 %), utslett (19,7 %), hoste (19,3 %), diaré (19,3 %), dyspné (18,7 %),

muskel-og skjelettsmerter (14,3 %), ryggsmerte (14,0 %), asteni (13,9 %), oppkast (13,6 %), kløe (13,5 %), artralgi (13,1 %), urinveisinfeksjon (12,4 %) og hodepine (10,9 %).

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Tecentriq.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger [Nasjonalt handlingsprogram](#) sist oppdatert i april 2021 med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft.

Metastatisk blærekreft er en kjemosensitiv sykdom, og cisplatin er den mest effektive kjemoterapien ved behandling av urotelialt karsinom. Cisplatin i kombinasjon med gemcitabin er standardbehandling ved avansert sykdom. Omtrent 50 % av pasientene er imidlertid ikke aktuelle for cisplatinbasert kjemoterapi i førstelinje grunnet nedsatt nyrefunksjon, nedsatt allmenntilstand eller annen organsykdom som f.eks. hjertesvikt. For disse pasientene er kombinasjonen karboplatin og gemcitabin best dokumentert. Kjemoterapi i kombinasjon med avelumab som vedlikeholdsbehandling anbefales til pasienter som ikke har progrediert på førstelinjebehandling etter 4-6 sykluser. For pasienter som ikke responderer på kjemoterapi gis immunterapi (atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab) i andre linje. Pasienter som er uegnet både for cisplatin og karboplatin har i dag få eller ingen behandlingsalternativer. Dette er pasienter med nyresvikt, høy alder eller redusert allmenntilstand.

I norsk klinisk praksis vil det ifølge kliniske eksperter kun være pasienter som ikke kan få noen form for kjemoterapi (verken cisplatin eller karboplatin) som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje. Disse pasientene får i dag beste støttende behandling (BSC).

Effektdokumentasjon

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av atezolizumab er basert på IMvigor130-studien som er en fase III, multisenter, randomisert, delvis blindet, placebokontrollert studie med tre armer, og som inkluderte 1 213 pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Indikasjonen ble i løpet av prosessen begrenset av EMA, til kun å gjelde pasienter som ikke anses som egnet for behandling med cisplatin og som også har PD-L1 uttrykk i tumor $\geq 5\%$. I de to armene som er aktuelle for denne metodevurderingen endte pasientantallet da på kun 50 pasienter i atezolizumab-armen og 43 pasienter i placebo pluss kjemoterapi-armen. Relevant pasientpopulasjon i studien er dermed svært liten og selektert og det er ujevnheter i fordelingen av pasienter med ulike pasient-karakteristika mellom de to armene, noe som gir stor usikkerhet i estimater for effekt basert på data fra denne studien. For cisplatin-uaktuelle /PD-L1 $\geq 5\%$ -populasjonen var median progresjonsfri overlevelse 6,37 måneder (95% KI: 4,21, 12,45) i atezolizumab-armen og 6,03 måneder (95% KI: 4,17, 7,36) i kjemoterapi-armen med en hasardratio (HR) på 0,63 (95% KI: 0,39, 1,01). Median total overlevelse var 18,63 måneder (95% KI: 14,0, NE) i atezolizumab-armen og 9,95 måneder (95% KI: 7,36, 18,1) i kjemoterapi-armen med en HR på 0,60 (95% KI: 0,36, 1,01).

Legemiddelverkets vurdering

I norsk klinisk praksis vil det ifølge kliniske eksperter kun være pasienter som ikke kan få noen form for kjemoterapi (verken cisplatin eller karboplatin) som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje. Disse pasientene får i dag beste støttende behandling (BSC). Dette er eldre pasienter med en gjennomsnittsalder nærmere 80 år og er en liten gruppe. Det foreligger ikke data for denne pasientpopulasjonen i studien, men en klinisk ekspert har vurdert resultatene fra studien som overførbare til den pasientpopulasjonen som er aktuelle for behandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer overlevelsesevinsten i forhold til ingen behandling som betydelig for en pasientgruppe med dårlig prognose og få eller ingen behandlingsmuligheter.

Helseøkonomi

Pristilbud

Roche har 25.08.2022 tilbudt følgende pris:

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

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 870 249 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1200 mg hver tredje uke i henhold til SPC og studien IMvigor130. Månedskostnaden for Tecentriq er [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det var ikke mulig for Legemiddelverket å si noe om relativ effekt for den gruppen pasienter som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis, og det foreligger derfor ikke beregning av kostnadseffektivitet.

Budsjettkonsekvenser

Dersom 15 pasienter som ikke har andre behandlingsmuligheter benytter Tecentriq årlig til behandling av urotelialt karsinom i førstelinje, vil dette innebære budsjettkonsekvenser på om lag [redacted] med tilbudt pris.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Tecentriq blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.10.2022 til aktuell indikasjon, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av atezolizumab (Tecentriq) for aktuell indikasjon i andre land

Sverige: Innført til urotelialt karsinom i første linje¹.

Danmark: Medicinrådet anbefaler (24. april 2018²) atezolizumab som mulig standardbehandling til kreft i blære og urinveje til: *patienter i performancestatus 0-2, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (1. linje) og pasienter i performancestatus 0-1 med sykdomsprogression etter platinbaseret kemoterapi (2. linje).* Anbefalingen er basert på et rimeligt forhold mellom lægemidlets kliniske merværdi og omkostningene ved behandling med atezolizumab sammenlignet med hhv. CaG (1. linje) og vinflunin (2. linje).

Skottland (SMC): Ikke innført til aktuell indikasjon³.

England (NICE/NHS): Innført 27.10.2021: Atezolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer in adults whose tumours express PD-L1 at a level of 5% or more and when cisplatin-containing chemotherapy is unsuitable. This is only if the company provides atezolizumab according to the commercial arrangement⁴.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder

1

<https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/uppfoljning/ntradetsgenerellarekommendationforpd1hammar e.4.64f7f0551764bcaa0af7560.html>

2 https://medicinraadet.dk/media/iicf5x4i/medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-atezolizumab-til-bl%C3%A6kr%C3%A6ft-vers-1-0_adlegacy.pdf

3 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-fullsubmission-129718/>

4 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta739/chapter/1-Recommendations>

i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Urotelialt karsinom i blære og urinveier er den hyppigste urologiske kreftformen etter prostatakreft i Norge. Om lag 10 % av pasientene har lokalavansert eller metastatisk sykdom på diagnose-tidspunktet. Lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er en alvorlig tilstand med dårlig prognose. I tidligere metodevurderinger har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på om lag 14 QALYs for pasienter med gjennomsnittlig alder på rundt 70 år. For pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, der gjennomsnittsalderen ligger rundt 80 år, vil APT være vesentlig lavere. Det antas at 10-15 pasienter vil være aktuelle for behandling med atezolizumab årlig.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering av atezolizumab til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom der tumor har et PD-L1-uttrykk ≥ 5 , som ikke anses som egnet for kjemoterapi (verken cisplatin eller karboplatin) og som ikke har andre behandlingsmuligheter enn beste støttebehandling i dag. Selv om pasientene som er aktuelle for behandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis ikke er representert i IMvigor130-studien, har en klinisk ekspert vurdert resultatene fra studien som overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer overlevelsesgevinsten i forhold til ingen behandling som betydelig for en pasientgruppe med dårlig prognose og få eller ingen behandlingsmuligheter.

Med tilbudt pris er månedskostnaden for Tecentriq beregnet til [REDACTED] og årskostnaden beregnet til [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Budsjettkonsekvensene ved en eventuell innføring er beregnet til om lag [REDACTED] dersom 15 pasienter behandles årlig.

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq) innføres som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2021_034](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 27.09.2022

Sak til beslutning: ID2021_034 Tecentriq (atezolizumab) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_034 Tecentriq (atezolizumab) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.09.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_034 Tecentriq (atezolizumab) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	02.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.04.2021 - 20.06.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	21.09.2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30.04.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21.01.2021 (noe mangelfull)
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	10.12.2021 - 21.01.2022- 03.02.2022-23.02.2022- 23.03.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	21.01.2021-26.01.2022- 14.02.2022-02.03.2022- 31.05.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	14.09.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	377dager hvorav 134dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddel-firma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 243dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	10.08.2022 - endelig rapport 16.09.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	19.08.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	25.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	19.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	41 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 23 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	27.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 19. september 2022

ID2021_034: Tecentriq (atezolizumab) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk ≥ 5

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 14.09.2022, der Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av atezolizumab i henhold til bestilling ID2021_034 og godkjent preparatomtale.

Atezolizumab er indisert som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom:

- etter tidligere platinaholdig kjemoterapi (ID2016_046, innført ved beslutning i Beslutningsforum 11.06.2018), eller
- hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk ≥ 5 % (denne metodevurderingen)

Legemiddelverket skriver at i norsk klinisk praksis vil det være de pasientene som ikke kan få noen form for kjemoterapi (hverken cisplatin eller karboplatin) som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje. Disse pasientene får i dag beste støttende behandling (BSC). Legemiddelverket antar at 10-15 pasienter er aktuelle for behandling med Tecentriq hvert år i Norge.

Pasientene som er aktuelle for behandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis er ikke representert i IMvigor130-studien. En klinisk ekspert som Legemiddelverket har konsultert, har vurdert resultatene fra studien som overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer overlevelsesgevinsten i forhold til ingen behandling som betydelig for en pasientgruppe med dårlig prognose og få eller ingen behandlingsmuligheter.

Det er ikke utført beregning av alvorlighetsgrad, men i tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon, har Legemiddelverket beregnet et absolutt



prognosetap (APT) på ca. 14 QALYs (for gjennomsnittsalder 70 år). I denne metodevurderingen, hvor pasientene er eldre (80 år), vil APT være vesentlig lavere enn 14 QALYs.

Pristilbud

Roche har 25.08.2022 tilbudt følgende pris:

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

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 870 249 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1200 mg hver tredje uke i henhold til SPC og studien IMvigor130. Månedskostnaden for Tecentriq er [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det var ikke mulig for Legemiddelverket å si noe om relativ effekt for den gruppen pasienter som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis, og det foreligger derfor ikke beregning av kostnadseffektivitet.

Budsjettkonsekvenser

Dersom 15 pasienter som ikke har andre behandlingsmuligheter benytter Tecentriq årlig til behandling av urotelialt karsinom i førstelinje, vil dette innebære budsjettkonsekvenser på om lag [redacted] med tilbudt pris.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Tecentriq blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.10.2022 til aktuell indikasjon, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av atezolizumab (Tecentriq) for aktuell indikasjon i andre land

Sverige: Innført til urotelialt karsinom i første linje¹.

Danmark: Medicinrådet anbefaler (24. april 2018²) atezolizumab som mulig standardbehandling til kreft i blære og urinveje til: *patienter i performancestatus 0-2, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (1. linje)* og *patienter i performancestatus 0-1 med sykdomsprogression etter platinbaseret kemoterapi (2. linje)*. Anbefalingen er basert på et rimeligt forhold mellom lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med atezolizumab sammenlignet med hhv. CaG (1. linje) og vinflunin (2. linje).

Skottland (SMC): Ikke innført til aktuell indikasjon³.

¹<https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/uppfoljning/ntradetsgenerellarekommendationforpdl1hammare.4.64f7f0551764bcaa0af7560.html>

² https://medicinraadet.dk/media/iicf5x4i/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-atezolizumab-til-bl%C3%A6krekr%C3%A6ft-vers-1-0_adlegacy.pdf

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-fullsubmission-129718/>



England (NICE/NHS): Innført 27.10.2021: Atezolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer in adults whose tumours express PD-L1 at a level of 5% or more and when cisplatin-containing chemotherapy is unsuitable. This is only if the company provides atezolizumab according to the commercial arrangement⁴.

Oppsummering

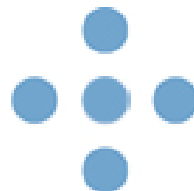
Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering av atezolizumab til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom der tumor har et PD-L1-uttrykk ≥ 5 , som ikke anses som egnet for kjemoterapi (verken cisplatin eller karboplatin) og derfor ikke har andre behandlingsmuligheter. Med tilbudt pris vil innføring av atezolizumab til aktuell indikasjon medføre årlige legemiddelkostnader på om lag [redacted] dersom 15 pasienter blir behandlet. Dersom Tecentriq blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.10.2022 til aktuell indikasjon, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	10.08.2022	Endelig rapport mottatt: (16.09.2022)
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	19.08.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	25.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	19.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	41 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 23 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.	

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta739/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 135 – 2022 ID2020_107 Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)

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_107 Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).

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. Roksadustat (Evrenzo) innføres til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.12.2022.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_107 Roksadustat (Evrenzo)* til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 07.10.2022

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

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

ID2020_107 Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at roksadustat (Evrenzo) innføres til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.12.2022.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet i henhold til *ID2020_107 Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra Astellas Pharma Europe BV (Astellas).

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Kronisk nyresykdom (CKD) er en progressiv sykdom der nyrefunksjonen gradvis forverres over tid. Nyrenes evne til å produsere hormonet erythropoietin som stimulerer produksjonen av røde blodceller reduseres også, og anemi er derfor en vanlig følgetilstand. En av de vanligste årsakene til kronisk nyresykdom er dårlig regulert diabetes eller høyt blodtrykk over lengre tid. Ingen behandling kurerer sykdommen, men sykdommen kan bremses, symptomer kan minskes og risikoen for komplikasjoner kan reduseres. Dagens behandling for disse pasientene er erythropoiestimulerende legemidler (ESA) subcutant eller intravenøst.

Alvorlighet og prognosetap

Det er gjennomført en forenklet metodevurdering og Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuell pasientgruppe for denne metodevurderingen er voksne pasienter med anemi på grunn av kronisk nyresykdom, både pasienter i dialyse (DD) og pasienter som ikke er avhengig av dialyse (NDD). Omtrent 10 % av Norges befolkning har en form for kronisk nyresykdom. Astellas antar at det årlig vil være om lag 40 nye dialyse-pasienter og om lag 140 nye ikke-dialyse pasienter som vil være aktuelle for roksadustat. I det femte budsjettåret estimerer Astellas at omtrent 740 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med roksadustat.

Behandling med roksadustat

Indikasjon

Behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).

Virkningsmekanisme

Roksadustat er første legemiddel i en ny legemiddelklasse. Roksadustat er en hypoksiinduserbar faktor, prolylhydroksylase-hemmer (HIF-PHI). Aktivisering av HIF-veien er viktig for å øke produksjonen av røde blodceller i den adaptive responsen på hypoksi. Gjennom reversibel hemming av HIF-PH stimulerer roksadustat en koordinert erythropoietisk respons som omfatter en økning av nivået av endogent erythropoietin (EPO) i plasma, regulering av transportørproteiner for jern og en reduksjon av hepcidin (et jernregulerende protein som øker under inflammasjon ved CKD). Dette fører til bedre biotilgjengelighet av jern, økt produksjon av hemoglobin (Hb) og økt mengde røde blodceller.

Dosering

Roksadustat gis som tabletter tre ganger per uke. Dosen tilpasses individuelt slik at man opprettholder målnivå for hemoglobin (Hb) på 10-12 g/dl.

Pasienter som er under behandling med erythropoiestimulerende legemidler kan konvertere til roksadustat. Dialysepasienter som ellers er stabile på erythropoiestimulerende-behandling skal kun vurderes for konvertering til roksadustat dersom det er en gyldig klinisk årsak.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er hypertensjon, trombose i vaskulær tilgang, diaré, perifert ødem, hyperkalemi og kvalme.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Evrenzo.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Helsedirektoratet sin [nasjonale faglige retningslinje for diabetes](#) gir behandlingsanbefalinger ved nedsatt nyrefunksjon og anemi, og baserer seg på retningslinjer fra KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Erythropoiestimulerende legemidler er dagens standardbehandling ved

symptomatisk anemi ved med kronisk nyresvikt, og administreres intravenøst eller subkutan. Klinikere Legemiddelverket har konsultert påpeker at behandlingsmål for Hb-nivå individualiseres avhengig av alder, komorbiditet og funksjonsnivå.

Klinikere Legemiddelverket har konsultert mener at roksadustat særlig vil være aktuelt til pasienter som ikke får dialyse eller som får peritonealdialyse, da disse vil kunne ha fordeler av et peroralt alternativ fremfor intravenøs administrering. For pasienter som får hemodialyse, gis erytropoie-stimulerende behandling intravenøst i forbindelse med annen behandling. På bakgrunn av dette antar Legemiddelverket at roksadustat delvis vil kunne erstatte dagens ESA-behandling. En ulempe med roksadustat, som påpekes av de kliniske ekspertene, er at doseringen tre ganger i uken i ulike intervaller kan føre til dårligere etterlevelse.

Effektdokumentasjon

Roksadustat fikk europeisk markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon i august 2021. Nytt av- og risikoen ved behandling med Evrenzo ved anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt, er undersøkt i åtte randomiserte, kliniske studier på pasienter i dialyse og på pasienter som ikke var avhengig av dialyse. De primære utfallsmålene var enten Hb-respons eller Hb-endring fra baseline, som er klinisk relevante utfallsmål for behandling av anemi. Legemiddelverket har vurdert relativ effekt av roksadustat sammenlignet med darbepoetin alfa og epoetin zeta, som begge inngår i dagens LIS-anbud. For pasienter som var avhengige av dialyse ble det undersøkt hvor mange pasienter som fikk endring i hemoglobin-respons de første 24 ukene og hvor godt hemoglobin-nivået holdt seg over tid. For pasienter som ikke var avhengig av dialyse ble det undersøkt hvor mange som oppnådde hemoglobin-respons i løpet av de første 24 ukene. Evrenzo viste seg å ha like god effekt som dagens standardbehandling for å oppnå og opprettholde ønsket hemoglobin-nivå. Antall pasienter som opplevde bivirkninger var sammenlignbart mellom Evrenzo og dagens standard-behandling.

For nærmere beskrivelse av studiene og resultatene vises det til [metodevurderingsrapporten](#) fra side 16.

Helseøkonomi

Pristilbud

Astellas Pharma har 29.08.2022 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for vurderingen i Beslutningsforum:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
458395	Evrenzo 20 mg tbl, 12 stk	1 094,00 NOK	
376634	Evrenzo 50 mg tbl, 12 stk	2 675,70 NOK	
037495	Evrenzo 70 mg tbl, 12 stk	3 730,20 NOK	
140035	Evrenzo 100 mg tbl, 12 stk	5 311,90 NOK	
574910	Evrenzo 150 mg tbl, 12 stk	7 947,90 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på mellom [redacted] med tilbudt LIS-AUP og mellom 14 300 og 277 300 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med vedlikeholdsdosering 60 mg eller 1200 mg pr uke, i henhold til SPC. Månedskostnaden for Evrenzo vil tilsvarende ligge mellom [redacted], beregnet med LIS-AUP. Beregnet med gjennomsnittlig ukentlig dose i DOLOMITES-studien¹ (avrundet til 210 mg/uke) er årskostnaden beregnet til [redacted]

¹ Se beskrivelse av studien i [metodevurderingsrapporten](#) side 17

Kostnadseffektivitet

I eksisterende LIS-anbud anbefales metoksympolyetylenglykol-epoetin beta som førstevalg som langtidsvirkende behandling og deretter darbepoetin alfa. Disse administreres subkutant eller intravenøst.

Basert på den gjennomsnittlige doseringen i DOLOMITES-studien (rundet av til hel tablett/ sprøyte) for roksadustat og darbepoetin, og den tilsvarende dosen for metoksympolyetylenglykol-epoetin beta blir årskostnadene for de aktuelle legemidlene som i tabellen under. Årskostnaden for metoksympolyetylenglykol-epoetin beta er sannsynligvis litt underestimert da denne ikke er bioekvivalent med darbepoetin. Administrasjonskostnader er ikke tatt med da pasienter i dialyse får legemiddelet i forbindelse med dialysen, og Legemiddelverket har anslått at flertallet av pasienter som ikke er i dialyse setter injeksjonen uten hjelp av helsepersonell.

Legemiddel	Dosering og administrasjon	Omregnet ukedose	Legemiddelkostnader pr år (LIS-AUP inkl mva)
Evrenzo (roksadustat)	70 mg po x 3 pr uke	210 mg	
Aranesp (darbepoetin)	80 µg sc/iv hver 2. uke	40 µg	
Mircera (Metoksympolyetylenglykol-epoetin beta)	150 µg sc/iv hver mnd	37,5 µg	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Astellas Pharma har levert et pristilbud i anskaffelsen LIS 2230 Kronisk nyresykdom, men roksadustat er ikke rangert mot andre legemidler. Vadadustat (ID2022_69) og daprodustat (ID2022_125) er metodevarslet til samme indikasjon, og dersom disse innføres kan det bli aktuelt å rangere disse i anbud på sikt. Dersom roksadustat innføres i Beslutningsforums møte 18.10.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.12.2022.

Informasjon om refusjon av roksadustat (Evrenzo) i andre land

Sverige: TLV bedömer att effekten är jämförbar mellan Evrenzo och Eporatio vid behandling av blodbrist vid kronisk njursjukdom. [...] Mot denna bakgrund beslutar TLV att Evrenzo ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet. 25.05.2022. ²

Danmark: Under vurdering i Medicinrådet. Dato for forventet beslutning ikke fastlagt.³

Skottland (SMC): Roxadustat (Evrenzo®) is accepted for restricted use within NHSScotland. [...] SMC restriction: for use in patients who are *non-dialysis dependent* (NDD) at the time of treatment initiation. 08.07.2022. ⁴

² [Evrenzo ingår i högkostnadsskyddet - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV](#)

³ [Søg i Medicinrådet \(medicinraadet.dk\)](#)

⁴ [In Confidence \(scottishmedicines.org.uk\)](#)

England (NICE/NHS): Roxadustat is recommended as an option for treating symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adults only if:

- they have stage 3 to 5 CKD with no iron deficiency and
- they are *not on dialysis* at the start of treatment and
- the company provides roxadustat according to the commercial arrangement.13.07.2022. ⁵

Vurdering fra fagdirektørene

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

Anemi er en vanlig følgesykdom hos pasienter med kronisk nyresykdom, og skyldes at nyrene ikke klarer å produsere nok erythropoietin. Roksadustat er første legemiddel i en ny legemiddelklasse, kalt HIF-PH-hemmere. Roksadustat fører til en økning av nivået av endogent erythropoietin (EPO) i plasma.

Det er ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne saken. Det antas at i underkant av 200 nye pasienter er aktuelle for behandling med roksadustat årlig, men en eventuell innføring av roksadustat i norsk klinisk praksis vil trolig erstatte annen erythropoiestimulerende behandling og vil ikke føre til at det totalt tilkommer flere pasienter i behandling. Særlig pasienter som ikke får dialyse på sykehus kan ha fordeler av et peroralt alternativ fremfor erythropoiestimulerende behandling intravenøst.

De pivotale kliniske studiene viser at roksadustat har like god effekt som dagens standardbehandling for å oppnå og opprettholde ønsket hemoglobin-nivå. Antall pasienter som opplevde bivirkninger var sammenlignbart mellom roksadustat og dagens standardbehandling.

Med den tilbudte prisen er kostnadene ved bruk av roksadustat [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at roksadustat (Evrenzo) innføres til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.12.2022.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2020 107](#)

⁵ [1 Recommendations | Roxadustat for treating symptomatic anaemia in chronic kidney disease | Guidance | NICE](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 13.09.2022

Sak til beslutning: ID2020_107 Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_107 Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.09.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_107 Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.11.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.12.2020 - 11.05.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	18.08.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.11.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04.10.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	05.08.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	278 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette gir reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 278 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	28.06.2022 - endelig rapport 08.08.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	29.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	01.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	66 dager hvorav 63 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	02.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	13.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 01. september 2022

ID2020_107: Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom

Bakgrunn

Vi viser til forenklet metodevurdering datert 05.08.2022 hvor Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved bruk av roksadustat i henhold til aktuell bestilling og gjeldende preparatomtale.

Kronisk nyresykdom (CKD) er en progressiv sykdom der nyrefunksjonen gradvis forverres over tid. Nyrenes evne til å produsere hormonet erythropoietin som stimulerer produksjonen av røde blodceller reduseres også, og anemi er derfor en vanlig følgetilstand. Dagens behandling til disse pasientene er erytropoiesestimulerende legemidler (ESA) sc eller iv.

Roksadustat fikk europeisk markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon i august 2021. Medikamentet er undersøkt i åtte randomiserte kliniske studier som alle inngikk dokumentasjonsgrunnlaget for utstedelse av MT. Legemiddelverket har vurdert at ESA er relevant komparator og at roksadustat har tilsvarende effekt som ESA i behandling av anemi ved CKD. Ettersom roksadustat er tablettbehandling, vil det kunne være en fordel for pasienter som ikke er i dialyse eller får hjemmedialyse, å kunne bruke behandlingen. For pasienter som uansett behandles med dialyse på sykehus, vil administrasjonsformen spille mindre rolle ettersom de får behandlingen under dialysen.

Det er foreløpig ikke anbefalt i preparatomtalen å konvertere pasienter som er i velfungerende behandling med ESA til roksadustat, men nydiagnostiserte pasienter vil være aktuelle for behandlingen. Astellas Pharma har estimert at ca 740 pasienter vil være aktuelle for behandlingen i år 5. Dersom det kommer mer dokumentasjon for konvertering fra ESA til roksadustat, vil flere pasienter være aktuelle.



Pristilbud

Astellas Pharma har 29.08.2022 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for vurderingen i Beslutningsforum:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
458395	Evrenzo 20 mg tbl, 12 stk	1 094,00 NOK	
376634	Evrenzo 50 mg tbl, 12 stk	2 675,70 NOK	
037495	Evrenzo 70 mg tbl, 12 stk	3 730,20 NOK	
140035	Evrenzo 100 mg tbl, 12 stk	5 311,90 NOK	
574910	Evrenzo 150 mg tbl, 12 stk	7 947,90 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på mellom [redacted] med tilbudt LIS-AUP og mellom 14 300 og 277 300 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med vedlikeholdsdosering 60 mg eller 1200 mg pr uke, i henhold til SPC. Månedskostnaden for Evrenzo vil tilsvarende ligge mellom [redacted] beregnet med LIS-AUP.

Beregnet med gjennomsnittlig ukentlig dose i DOLOMITES-studien (avrundet til 210 mg/uke) vil dette tilsvare en årskostnad på [redacted]

Kostnadseffektivitet

Det er ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne saken. Legemiddelverket har i likhet med EMA fastslått at roksadustat har tilsvarende effekt som ESA i behandling av anemi ved CKD. Basert på den gjennomsnittlige doseringen i DOLOMITES-studien (rundet av til hel tablett/sprøyte) for roksadustat og darbepoetin, og den tilsvarende dosen for metoksypolyetylenglykol-epoetin beta blir årskostnadene for de aktuelle legemidlene som i tabellen under. Årskostnaden for metoksypolyetylenglykol-epoetin beta er sannsynligvis litt understimert da denne ikke er bioekvivalent med darbepoetin. Administrasjonskostnader er ikke tatt med da pasienter i dialyse får legemidlet i forbindelse med dialysen, og Legemiddelverket har anslått at flertallet av pasienter som ikke er i dialyse setter injeksjonen uten hjelp av helsepersonell.

Legemiddel	Dosering og administrasjon	Omregnet ukedose	Legemiddelkostnader pr år (LIS-AUP inkl mva)
Evrenzo (roksadustat)	70 mg po x 3 pr uke	210 mg	
Aranesp (darbepoetin)	80 µg sc/iv hver 2. uke	40 µg	
Mircera (Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta)	150 µg sc/iv hver mnd	37,5 µg	



Betydning for fremtidig anskaffelse

Astellas Pharma har levert et pristilbud i anskaffelsen LIS 2230 Kronisk nyresykdom, men roksadustat er ikke rangert mot andre legemidler. Vadadustat til samme indikasjon er til metodevurdering (ID2022_069), og dersom denne innføres kan det bli aktuelt å rangere disse i anbud på sikt. Dersom roksadustat innføres i Beslutningsforums møte 26.09.2022, kan medikamentet tas i bruk fra 01.11.2022.

Informasjon om refusjon av roksadustat (Evrenzo) i andre land

Sverige: TLV bedömer att effekten är jämförbar mellan Evrenzo och Eporatio vid behandling av blodbrist vid kronisk njursjukdom. [...] Mot denna bakgrund beslutar TLV att Evrenzo ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet. 25.05.2022. ¹

Danmark: Under vurdering i Medicinrådet. Dato for forventet beslutning ikke fastlagt. ²

Skottland (SMC): Roxadustat (Evrenzo®) is accepted for restricted use within NHSScotland. [...] SMC restriction: for use in patients who are *non-dialysis dependent* (NDD) at the time of treatment initiation. 08.07.2022. ³

England (NICE/NHS): Roxadustat is recommended as an option for treating symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adults only if:

- they have stage 3 to 5 CKD with no iron deficiency and
- they are *not on dialysis* at the start of treatment and
- the company provides roxadustat according to the commercial arrangement. 13.07.2022. ⁴

Oppsummering

Legemiddelverket har i likhet med EMA fastslått at roksadustat har tilsvarende effekt som dagens behandling med ESA. Med den tilbudte prisen er kostnadene ved bruk av Evrenzo [REDACTED]

[REDACTED] For en del av pasientene vil det være en fordel å kunne få peroral behandling. Dersom Evrenzo innføres i møte i Beslutningsforum 26.09.2022, kan medikamentet tas i bruk fra 01.11.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	28.06.2022	Endelig rapport: 08.08.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.06.2022	



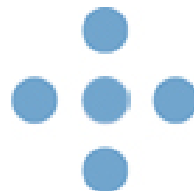
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	29.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	01.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	66 dager hvorav 63 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	

¹ [Evrenzo ingår i högkostnadsskyddet - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV](#)

² [Søg i Medicinrådet \(medicinraadet.dk\)](#)

³ [In Confidence \(scottishmedicines.org.uk\)](#)

⁴ [1 Recommendations | Roxadustat for treating symptomatic anaemia in chronic kidney disease | Guidance | NICE](#)



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 136 – 2022 ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) som tilleggshandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP)

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_068 Dupilumab (Dupixent) som tilleggshandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP).

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. Dupilumab (Dupixent) innføres som tilleggshandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP).
2. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende kriterier (retningslinjer) for initiering og seponering av behandling:

Kriterier som skal være til stede for start av behandling:

- 1) Symptomgivende residiv av nese-bihulepolypose bilateralt minst 6 måneder etter at optimal bihulekirurgi er utført, ELLER dersom kirurgi er kontraindisert (eksempelvis pga. komorbiditet). Med optimal kirurgi menes at det skal være utført som minstekrav fremre og bakre ethmoidektomi på begge sider.
- 2) Kronisk rhinosinusitt med bilaterale polypper forårsaket av type-2 inflammasjon. Som defineres som følger: uttalt ($10/\text{hpf}$) eosinofili i polyppbiopsi, ELLER blod eosinofili $> 0,25$ ($10^9/\text{L}$), ELLER total IgE > 100 ($\times 10^3 \text{ IU/L}$).
- 3) Utilstrekkelig effekt av lokal og systemisk behandling. Lokal kortikosteroidbehandling skal være optimalisert (nesedråper, nesespray eller skylling med maksimal dose) OG minst to kurer med systemiske kortikosteroider (høydose) /år ELLER kontinuerlig (> 3 mnd.) bruk av systemiske kortikosteroider (lavdose) /år ELLER kontraindikasjon mot systemiske steroider.
- 4) Indikasjon kan kun stilles av ØNH-spesialist med spesialkompetanse innen bihulekirurgi.

I tillegg skal 2 av følgende kriterier være til stede:

- 1) Forhøyet sino-nasal outcome-22 score (SNOT-22 ≥ 40).
- 2) Anosmi ved lukttest (screening/identifikasjonstest).
- 3) Astma med behov for kortikosteroidinhalasjoner.
- 4) NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD/AERD) bedømt ved provokasjonstest. Ved denne diagnosen blir det en diskusjon mellom kliniker og pasient hvorvidt man velger ASA-desensitisering eller behandling med dupilumab basert på kjennskap til de to alternativenes kjente effekt og bivirkninger.

Dupilumab skal ikke benyttes ved:

- 1) Kronisk rhinosinusitt uten polyppose.
- 2) Kronisk rhinosinusitt med ensidig polyppose.
- 3) Central compartment nesepolyppose (allergirelatert rhinosinusitt).
- 4) Dersom pasienten kun har gjennomgått polyppevulsjon eller begrenset bihulekirurgi.
- 5) Kronisk rhinosinusitt med annen patofysiologi enn type-2-inflammasjon (eksempelvis cystisk fibrose og primær ciliedyskinesi).
- 6) Ved eosinofili assosiert med soppinfeksjon bør indikasjonen vurderes med lungelege og/eller infeksjonsmedisiner.
- 7) Ved ukontrollert astma bør indikasjonen vurderes i samråd med lungelege.

Følgende prosedyre skal legges til grunn for behandlingen:

- Dose:
 - 300 mg subkutan hver 14. dag
 - Første dose gis på sykehus og pasienten observeres i 1-2 timer etter første dose.
 - SNOT-22 utfylles ved første dose dato samt blodprøve med total IgE, og diff.telling.
- Kontroll:

- Første kontroll etter 2,5 måneder (dvs. etter 6 doser) med klinisk undersøkelse, nye blodprøver og SNOT-22.
 - Behandling skal avsluttes hvis ingen bedring etter 6 doser (3-månederskontroll)
 - Andre kontroll etter 6 måneder (12 doser) med nye blodprøver og SNOT-22.
 - Hvis god respons etter 12 doser kan man øke doseintervall til 4 uker.
- Avslutning:
 - Behandling prøveseponeres etter 2 år. Ved residiv av symptomgivende polypper startes behandlingen opp igjen.
3. Kriteriene bør revideres så snart ny kunnskap om behandlingen foreligger.
 4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
 5. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP).

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 10.10.2022

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_068 Dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at dupilumab (Dupixent) innføres som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP).

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende kriterier (retningslinjer) for initiering og seponering av behandling:

Kriterier som skal være til stede for start av behandling:

1. Symptomgivende residiv av nese-bihulepolypose bilateralt minst 6 måneder etter at optimal bihulekirurgi er utført, ELLER dersom kirurgi er kontraindisert (eksempelvis pga. komorbiditet). Med optimal kirurgi menes at det skal være utført som minstekrav fremre og bakre ethmoidektomi på begge sider.
2. Kronisk rhinosinussitt med bilaterale polypper forårsaket av type-2 inflammasjon. Som defineres som følger: uttalt (10/hpf) eosinofili i polyppbiopsi, ELLER blod eosinofili $> 0,25 (10^9/L)$, ELLER total IgE $> 100 (x10E3 IU/L)$.
3. Utilstrekkelig effekt av lokal og systemisk behandling. Lokal kortikosteroidbehandling skal være optimalisert (nesedråper, nesespray eller skylling med maksimal dose) OG minst to kurer med systemiske kortikosteroider (høydose) /år ELLER kontinuerlig (>3 mnd.) bruk av systemiske kortikosteroider (lavdose) /år ELLER kontraindikasjon mot systemiske steroider.
4. Indikasjon kan kun stilles av ØNH-spesialist med spesialkompetanse innen bihulekirurgi.

I tillegg skal 2 av følgende kriterier være til stede:

1. Forhøyet sino-nasal outcome-22 score (SNOT-22 ≥ 40).
2. Anosmi ved lukttest (screening/identifikasjonstest).
3. Astma med behov for kortikosteroidinhalasjoner.
4. NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD/AERD) bedømt ved provokasjonstest. Ved denne diagnosen blir det en diskusjon mellom kliniker og pasient hvorvidt man velger ASA-desensitisering eller behandling med dupilumab basert på kjennskap til de to alternativenes kjente effekt og bivirkninger.

Dupilumab skal ikke benyttes ved:

1. Kronisk rhinosinusitt uten polyppose.
2. Kronisk rhinosinusitt med ensidig polyppose.
3. Central compartment nesepolyppose (allergirelatert rhinosinusitt).
4. Dersom pasienten kun har gjennomgått polyppevulsjon eller begrenset bihulekirurgi.
5. Kronisk rhinosinusitt med annen patofysiologi enn type-2-inflammasjon (eksempelvis cystisk fibrose og primær ciliedyskinesi).
6. Ved eosinofili assosiert med soppinfeksjon bør indikasjonen vurderes med lungelege og/eller infeksjonsmedisiner.
7. Ved ukontrollert astma bør indikasjonen vurderes i samråd med lungelege.

Følgende prosedyre skal legges til grunn for behandlingen:

- Dose:
 - 300 mg subkutan hver 14. dag
 - Første dose gis på sykehus og pasienten observeres i 1-2 timer etter første dose.
 - SNOT-22 utfylles ved første dose dato samt blodprøve med total IgE, og diff.telling.
- Kontroll:
 - Første kontroll etter 2,5 måneder (dvs. etter 6 doser) med klinisk undersøkelse, nye blodprøver og SNOT-22.
 - Behandling skal avsluttes hvis ingen bedring etter 6 doser (3-månederskontroll)
 - Andre kontroll etter 6 måneder (12 doser) med nye blodprøver og SNOT-22.
 - Hvis god respons etter 12 doser kan man øke doseintervall til 4 uker.
- Avslutning:
 - Behandling prøveseponeres etter 2 år. Ved residiv av symptomgivende polypper startes behandlingen opp igjen.

Kriteriene bør revideres så snart ny kunnskap om behandlingen foreligger.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Den bestilte metodevurderingen omfatter en indikasjonsutvidelse for Dupixent (dupilumab) som tilleggshandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP (kronisk rhinosinusitt med nasal polypose) der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. I Bestillerforum RHF 17.06.2019 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av dupilumab med en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi-Aventis. Innsendt dokumentasjon består av en CUA som sammenligner dupilumab i kombinasjon med beste standard støttebehandling (BSC) med BSC alene. Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert Sanofi-Aventis sin base caseanalyse inngående. Grunnen til dette er at pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbart til norsk klinisk praksis, noe som gjør at modellresultatet (IKER) ikke nødvendigvis kan overføres til klinisk praksis.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Kronisk rhinosinusitt, også kjent som kronisk bihulebetennelse, kjennetegnes av vedvarende inflammasjon i bihulene med en varighet på over 3 måneder på tross av behandling, og ledsages ofte av symptomer som tett nese, sekret, smerter og ubehag i ansiktet, samt reduksjon/tap av luktesans. De vanligste årsakene til kronisk bihulebetennelse er hovne slimhinner, allergi, mekanisk avstengning av nesepassasjen, polypper eller betennelse i en tann, som kan føre til gjennombrudd av betennelse til bihulene.

Kronisk bihulebetennelse inndeles ofte i kronisk bihulebetennelse med og uten nesepolypper. Nesepolypper er en godartet utvekst av slimhinnen i nesen som kan henge som små poser ned fra slimhinneveggen, og i noen tilfeller blokkere bihulene. Kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) er en mer alvorlig tilstand enn kronisk bihulebetennelse uten nesepolypper. CRSwNP er en heterogen tilstand med forskjellige endotyper. Hos flertallet av hvite pasienter med CRSwNP i vestlige land er denne tilstanden karakterisert ved type-2 inflammasjon der særlig cytokinene av interleukin-4, interleukin-5 og interleukin-13 er sentrale. Type-2 inflammasjon er en spesifikk type immunreaksjon som er karakterisert ved høye nivåer av immunglobulin E (IgE) og eosinofile hvite blodceller. Noen ganger kan immunreaksjonen ved type-2 inflammasjon skyte over målet og bli dårlig regulert. Det innebærer at for mange T-celler blir aktiverte, og de kan bli aktiverte for lenge, noe som kan forårsake langvarige endringer i immunreaksjonen, som i sin tur kan føre til kraftig inflammasjon. Andre sykdommer som kan skyldes type-2 inflammasjon er allergiske sykdommer som atopisk eksem og astma.

Pasienter med CRSwNP har ofte andre type-2 inflammasjon tilleggssykdommer, som astma og NERD (NSAID¹s-exacerbated respiratory disease). Hos pasienter med astma kan NSAIDs utløse en pseudoallergisk reaksjon som ikke er immunologisk betinget, kalt NSAIDs hypersensitivitet. NSAIDs hypersensitivitet, astma og kronisk rhinosinusitt utgjør «NSAIDs-exacerbated respiratory disease» (NERD). Det er estimert at opptil 65 % av pasientene med CRSwNP har astma og opptil 16 % av pasientene med CRSwNP har NERD. Pasienter med CRSwNP og andre tilleggssykdommer har mer alvorlig sykdom, opplever oftere tilbakefall av tilstanden etter operasjon, har dårlig astmakontroll og bruker systemisk kortikosteroidbehandling hyppigere.

¹ Ikke-steroide antiinflammatoriske midler

Alvorlighet og prognosetap

I litteraturen er CRSwNP beskrevet som en alvorlig tilstand. Spesielt de mer alvorlige tilfellene er assosiert med betydelig sykkelighet og redusert livskvalitet. Sanofi-Aventis' beregning av alvorlighetsgrad med dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8 QALYs. Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men mener at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis, identifisert gjennom de foreslåtte startkriterierene, er pasienter med sykdom av høyere alvorlighet enn de som var inkludert i de kliniske studiene.

Pasientgrunnlag i Norge

Kronisk bihulebetennelse oppgis å ha en prevalens på rundt 8 % i Norden, hvorav kronisk bihulebetennelse med nesepolypper utgjør om lag 20-33 % av tilfellene. Dupilumab er indisert til behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med intranasale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. Tilbakemeldinger som Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter tyder på at det er en gråsoner mellom pasienter som ikke trenger dupilumab (men som faller innenfor indikasjonsordlyden), og de som burde få tilbudet. Pasientgruppen som er i gråsonen og som ikke nødvendigvis har behov for dupilumab, vil med riktig bruk av andre legemidler og adekvat kirurgi alene kunne nå behandlingsmålet. Et utvalg av norske kliniske eksperter, som representerer ulike helseforetak i ulike regioner, på dette fagfeltet har foreslått start- og stoppkriterier. Disse er mer presise enn indikasjonsordlyden, og vil kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med alvorlig sykdom, som forventes å ha mest nytte av behandlingen. Det kan være omtrent 250 norske pasienter årlig som er aktuelle for behandling med dupilumab etter disse kriteriene, men antallet er svært usikkert.

Behandling med dupilumab (Dupixent)

Indikasjon

Relevant indikasjon for denne metodevurderingen er: *tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.*

Dupilumab har i tillegg godkjente indikasjoner innen alvorlig atopisk dermatitt og astma.

Virkningsmekanisme

Dupilumab er et monoklonalt antistoff som hemmer de inflammatoriske type-2 cytokinene interleukin-4 (IL-4) og IL-13 ved å binde type II-reseptorer (IL-4R α /IL-13R α). Disse reseptorene spiller en viktig rolle i type-2 inflammasjonssykdommer som CRSwNP.

Dosering

Anbefalt dosering er innledende dose på 300 mg, etterfulgt av 300 mg hver 2. uke. Dupilumab gis intravenøst og er til langtidsbehandling. Seponering bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 uker. Enkelte pasienter med en initiell delvis respons kan se en forbedring ved fortsatt behandling utover de 24 ukene.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet (inkluderer erytem, ødem, pruritus, smerter og hevelse), konjunktivitt, artralgi, oral herpes og eosinofili. Sjeldne tilfeller av serumsykdom, serumsykdomlignende reaksjoner, anafylaktisk reaksjon, og ulcerøs keratitt har blitt rapportert.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Dupixent.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Behandlingsmål ved alvorlig CRSwNP er å redusere symptomer, forbedre livskvalitet og redusere størrelsen på, eller eliminere, polyppene. Den primære behandlingen er medikamentell, og den er i første rekke rettet mot årsaken til betennelsen, for eksempel sanering av bihuler eller antiallergisk behandling. Ved milde til moderate plager er det vanlig med langvarig behandling med

kortikosteroider for lokal, nasal administrasjon (budesonid, flutikason, mometason eller triamcinolon). Ved uttalte polypp-plager og dersom primærbehandlingen ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll, kan behandlingen noen ganger bli supplert med kortere kurer med systemisk kortikosteroidbehandling (f.eks. prednisolon). Behandlingen etterfølges av lokal steroidbehandling med nesepolypp som beskrevet over. Ved manglende effekt av den medikamentelle behandlingen, kan det bli nødvendig å fjerne polyppene kirurgisk. Det foreligger internasjonale kriterier for biologisk behandling av CRSwNP, se [side 20 i metodevurderingen](#).

Eksisterende terapier gir ikke alltid tilstrekkelig sykdomskontroll, noe som resulterer i høye tilbakefallsrater av nesepolypper etter operasjon, gjentatte operasjoner med høyere risiko for komplikasjoner, samt en generelt dårlig helserelatert livskvalitet. I tillegg kan den eneste systemiske behandlingen, kortikosteroider, kun brukes periodisk på grunn av velkjente bivirkninger ved bruk over lang tid. Dupilumab kan være et alternativ til de pasientene der behandling med intranasale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. Start- og stoppkriterier som er mer presise enn indikasjonsordlyden vil kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av dupilumab.

Komparator

Relevant komparator for denne metodevurderingen er beste standard støttebehandling (BSC) som består av trinnvis behandling med lokale kortikosteroider nasalt, systemiske kortikosteroider og kirurgisk fjerning av nesepolypper når medisinsk behandling ikke er effektiv nok. I henhold til godkjent indikasjon vil dupilumab bli gitt som tillegg til intranasale kortikosteroider.

Effektdokumentasjon

Studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen er to randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, multisenter, placebokontrollerte studier (SINUS-24 og SINUS-52). Studiene inkluderte voksne pasienter med moderat og alvorlig CRSwNP til tross for tidligere utført sinonasal kirurgi eller behandling med, eller som ikke kunne motta, systemiske kortikosteroider de siste 2 årene. Det er de samme studiene som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til dupilumab for behandling av alvorlig CRSwNP.

I SINUS-24 ble totalt 276 pasienter randomisert til å få enten 300 mg dupilumab (n = 143) eller placebo (n = 133) annenhver uke i 24 uker. I SINUS-52 ble 448 pasienter randomisert til å få enten 300 mg dupilumab (N = 150) annenhver uke i 52 uker, 300 mg dupilumab (N = 145) annenhver uke i 24 uker etterfulgt av 300 mg dupilumab hver fjerde uke til uke 52, eller placebo (N = 153). Pasientene ble stratifisert basert på historikk av tidligere kirurgi og komorbid astma/ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel-forverret respiratorisk sykdom (NSAID-ERD).

De ko-primære endepunktene var endring fra baseline til uke 24 i bilateral endoskopisk nasal polypp-skår (NPS)², vurdert blindet, og endring fra baseline til uke 24 i pasientrapportert nesetetthet/obstruksjon-skår (NC)³ (gjennomsnitt over 28 dager). Begge studier inkluderte viktige sekundære endepunkter⁴ som: Lund McKay (LMK) sinus CT-scan-skår, total symptomskår (TSS), Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest (UPSIT), daglig tap av lukt og sinonasal utfallstest 22 (SNOT-22). SNOT-22 totalt skår måler sykdomsspesifikk livskvalitet (HRQoL).

² For NPS, blir polyppene på hver side av nesen gradert på en skala fra 0 til 4 (0 = ingen polypper; 1 = små polypper i midtre nesegang som ikke når den nedre grensen til midtre musling; 2 = polypper som når nedre grense av midtre musling; 3 = store polypper som når nedre grense av nedre musling eller polypper mediale til den midtre muslingen; 4 = store polypper som fører til fullstendig obstruksjon av den nedre nesehulen). Total skår er summen av høyre og venstre skår

³ Nesetetthet ble rangert daglig av pasientene i en dagbok på en skala fra 0 til 3 (0 = ingen symptomer; 1 = milde symptomer; 2 = moderate symptomer; 3 = alvorlige symptomer)

Legemiddelverkets vurdering

Effekten av dupilumab er godt dokumentert i SINUS-studiene. Dupilumab 300 mg annenhver uke viste en statistisk signifikant forbedring i gjennomsnittlig NPS- og NC-skår (nesetetthet) sammenlignet med placebo i uke 24 i både SINUS-24 og SINUS-52. Forbedringen i NPS-skår var klinisk betydningsfull. I perioden etter avsluttet behandling med dupilumab i SINUS-24 studien, reduserte behandlingseffekten seg over tid og nærmet seg placebo-gruppen. Dupilumab forbedret også luktesans, reduserte behovet for systemiske kortikosteroider og kirurgi sammenlignet med placebo, og førte til forbedringer i livskvalitet sammenlignet med placebo.

Ettersom studieresultatene var konsistente på tvers av forskjellige pasientkarakteristika kan det forventes at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil ha en lignende effekt av behandlingen med dupilumab som pasienter i SINUS-studiene. Det er også mulig at aktuell pasientpopulasjon i Norge vil ha bedre effekt av behandling med dupilumab sammenlignet med hele studiepopulasjonen, basert på effektdata fra subgruppeanalyser. Subgruppeanalyser tyder på at pasienter med alvorlig CRSwNP og som har komorbid astma og/eller NSAID-ERD, og de som tidligere er operert, kan ha større nytte av behandling med dupilumab, i form av mindre nesetetthet, sammenlignet med pasienter uten disse tilleggstilstandene eller som ikke tidligere har fått kirurgisk fjerning av nesepolyppene. De anbefalte startkriteriene gjør at flertallet av aktuelle norske pasienter antas å falle innenfor en eller flere av disse subgruppene (tidligere kirurgi, komorbid astma, NSAID-ERD). Størrelsen på behandlingseffekten i aktuell norsk pasientpopulasjon, som oppfyller de foreslåtte startkriteriene, kan ikke kvantifiseres på bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon.

Den største svakheten med dokumentasjonen er at en del av pasientene i studiene, og dermed i analysen, har mindre alvorlig sykdom enn de pasientene som er aktuelle for behandling med dupilumab (Dupixent) i norsk klinisk praksis. I tillegg vil Legemiddelverket påpeke at studienes oppfølgings tid begrenser dokumentasjonen for langtids effekt- og sikkerhet av dupilumab til en periode på 52 uker.

Helseøkonomi

Pristilbud

Sanofi-Aventis har 22.08.2022 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
471531	Dupixent inj oppl, ferdigfylt penn, 300 mg	15 819,60 NOK	
132633	Dupixent inj oppl, ferdigfylt sprøyte, 300 mg	15 819,60 NOK	
030364	Dupixent inj oppl, ferdigfylt penn, 200 mg	15 819,60 NOK	
183645	Dupixent inj oppl, ferdigfylt sprøyte, 200 mg	15 819,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 206 220 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 300 mg hver 2. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Dupixent til denne indikasjonen er om lag [redacted] LIS-AUP. [redacted]

Kostnadseffektivitet

Pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) er ikke fullt overførbart til norsk klinisk praksis og ikke i tråd med målpopulasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab. Legemiddelverket

har derfor ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen, og Legemiddelverket har ikke utarbeidet en egen base-caseanalyse.

I Sanofi-Aventis sin base caseanalyse er merkostnad for behandling med dupilumab (Dupixent) i kombinasjon med beste standard støttebehandling (BSC) sammenlignet med BSC alene ved å bruke maksimalpriser beregnet til 1 07 5000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) er merkostnad beregnet til [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Legemiddelverket påpeker spesielt at antagelsene knyttet til langtidseffekten av dupilumab (100 % vedvarende effekt gjennom hele tidshorizonten blant respondere ved 52 uker) og til nyttevekter er svært usikre. Legemiddelverket har utført scenarieanalyser for å belyse dette. Scenarieanalysene viser at:

- IKER varierer fra [REDACTED] når den vedvarende behandlingseffekten reduseres fra henholdsvis 100 % til 10 % i år 5.
- IKER endres fra [REDACTED] når det benyttes nyttevekter som er mer i tråd med livskvalitet i den generelle befolkningen i Norge.
- Dersom man inkluderer en pasientpopulasjon som har gjennomgått 2 eller flere kirurgiske inngrep, som kan representere de pasientene med mer alvorlig sykdom bedre, vil IKER endres til [REDACTED]
- Den foreslåtte endringen i doseringsintervall fra 2 til 4 uker for pasienter med god respons etter 12 uker, gir stor reduksjon av IKER. Man vet ikke hvor stor andel av pasientene dette eventuelt vil gjelde for, ei heller hvor stor andel av pasientene som vil prøveseponeres etter 2 år og som starter opp igjen ved residiv.

Start- og stoppkriterier som er mer presise enn indikasjonsordlyden vil bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av dupilumab.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet årlige budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett med utgangspunkt i at det vil være 250 pasienter årlig som er aktuelle for behandling med dupilumab. Dette er et svært usikkert anslag.

Pris	Budsjettkonsekvenser år 5
Maks AUP inkl. mva.	52 millioner NOK
Avtalepris mottatt 22.08.2022 inkl. mva	[REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom dupilumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.10.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Har ikke subvention for aktuell indikasjon.⁵

Danmark: Ikke anbefalt. «Medicinrådet vurderer, at dupilumab reduserer mængden og sværhedsgraden af patienternes symptomer (sekretion fra næsen, åndedrætsbesvær og søvnproblemer) og forbedrer patienternes livskvalitet uden at medføre væsentlige bivirkninger. Dog

⁵ <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20191129000010>

er prisen på lægemidlet høj, og Medicinrådet vurderer, at sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være for store i forhold til effekten»⁶.

Skottland (SMC): Ikke anbefalt da leverandøren ikke har levert inn dokumentasjon⁷.

England (NICE/NHS): «NICE is unable to make a recommendation on dupilumab (Dupixent) for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps because Sanofi did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission»⁸.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kronisk bihulebetennelse, kjennetegnes av vedvarende inflammasjon i bihulene, og ledsages ofte av symptomer som tett nese, sekret, smerter og ubehag i ansiktet, samt reduksjon/tap av luktesans. Tilstanden inndeles ofte i kronisk bihulebetennelse med og uten nesepolypper. Nesepolypper er en godartet utvekst av slimhinnen i nesen. Kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) er en mer alvorlig tilstand enn kronisk bihulebetennelse uten nesepolypper. Sanofi-Aventis har estimert et absolutt prognosetap på ca. 8 QALYs. Det er usikkerheter knyttet til dette anslaget.

Studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen er to randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, multisenter, placebokontrollerte studier (SINUS-24 og SINUS-52), og effekten av dupilumab er godt dokumentert i studiene. Dupilumab 300 mg intravenøst annenhver uke viste en statistisk signifikant forbedring i gjennomsnittlig NPS- og NC-skår (nesetetthet) sammenlignet med placebo i uke 24 i både SINUS-24 og SINUS-52. Dupilumab forbedret også luktesans, reduserte behovet for systemiske kortikosteroider og kirurgi sammenlignet med placebo, og førte til forbedringer i livskvalitet sammenlignet med placebo.

Den største svakheten med dokumentasjonen er at en del av pasientene i studiene, og dermed i analysen, har mindre alvorlig sykdom enn de pasientene som er aktuelle for behandling med dupilumab (Dupixent) i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har derfor ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen, og Legemiddelverket har ikke beregnet en egen IKER. I firmaets analyse er merkostnaden beregnet til [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (LIS AUP uten mva.). Legemiddelverket har gjort ulike scenarioanalyser, der de viser at særlig antagelser omkring varighet av behandlingseffekt og til nyttevekter har stor påvirkning på IKER.

Subgruppeanalyser tyder på at pasienter med alvorlig CRSwNP og som har komorbid astma og/eller NSAID-ERD, og de som er blitt tidligere operert, kan ha større nytte av behandling med dupilumab sammenlignet med pasienter uten disse tilleggstilstandene eller som ikke tidligere har fått kirurgisk fjerning av nesepolyppene. Et utvalg av norske kliniske eksperter på fagområde, har utarbeidet kriterier for initiering og seponering av behandling med dupilumab ved CRSwNP. Start- og stoppkriterier som er mer presise enn indikasjonsordlyden, vil bidra til å avgrense bruk av dupilumab

⁶ https://medicinraadet.dk/media/hhlnvm1q/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-sv%C3%A6r-kronisk-rhinosinuitis-med-n%C3%A6sepolypper-vers-1-0_adlegacy.pdf

⁷ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-nonsub-smc2324/>

⁸ [Overview](#) | [Dupilumab for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps \(terminated appraisal\)](#) | [Guidance](#) | [NICE](#)

til pasienter med alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av dupilumab. Stoppkriteriene kan også bidra til å redusere usikkerheten omkring vedvarende behandlingseffekt.

Fagdirektørene anbefaler at dupilumab (Dupixent) innføres som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP). Behandlingen skal gjennomføres i tråd med foreslåtte start/stopp-kriterier og retningslinjer. Kriteriene bør revideres så snart ny kunnskap om behandlingen foreligger.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2019_068_dupilumab_Dupixent_tilleggsbehandling_alvorlig_CRSwNP_hurtig_metodevurdering_offentlig.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 06.09.2022

Sak til beslutning: ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) som tilleggshandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) som tilleggshandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.09.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2019_068 Dupilumab som tilleggshandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	09.05.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	17.06.2019, oppdatert 20.08.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	24.10.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14.05.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26.03.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	03.12.2021, 20.06.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	09.03.2022, 05.08.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	26.08.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	446 dager hvorav 142 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma og kliniske eksperter (bl.a. utarbeidelse av start- og stoppkriterier). Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 304 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	20.06.2022 Endelig rapport mottatt: 30.08.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	22.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	02.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	75 dager hvorav 64 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 9 dager i påvente av rapport fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	02.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 02.09.2022

ID2019_068 Dupilumab som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP)

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering datert 26.08.2022.

Dupixent har flere godkjente indikasjoner, og er innført i spesialisthelsetjenesten til bruk ved alvorlig atopisk dermatitt og ved alvorlig astma hos barn fra 6 år, ungdom og voksne. Dupilumab inngår i anskaffelsene TNF-BIO og Alvorlig astma.

Den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen er: Tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

De kliniske studiene viser at Dupixent har effekt på de viktigste symptomene ved alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (nesetetthet og størrelse av nesepolypper) i det tidsrommet som er studert (52 uker).

Det ble opprinnelig bestilt en kostnad-per-QALY analyse. Ettersom pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbar til norsk klinisk praksis og ikke i tråd med målpopulasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab, har Legemiddelverket ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen, og heller ikke laget en egen base caseanalyse for kostnadseffektivitet.

Ifølge klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil en del av pasientene som omfattes av indikasjonen til Dupixent, kunne nå behandlingsmålet ved riktig bruk av andre legemidler alene eller adekvat kirurgi alene. Start- og stoppkriterier som er mer presise enn indikasjonsordlyden vil



kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av dupilumab.

Legemiddelverket har ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Størrelsen på aktuell populasjon er svært usikker, og Legemiddelverket tar utgangspunkt i 250 norske pasienter årlig med bakgrunn i «kvallifisert gjetning» fra klinikere de har vært i kontakt med.

Pristilbud

Sanofi-Aventis har 22.08.2022 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
471531	Dupixent inj oppl, ferdigfylt penn, 300 mg	15 819,60 NOK	
132633	Dupixent inj oppl, ferdigfylt sprøyte, 300 mg	15 819,60 NOK	
030364	Dupixent inj oppl, ferdigfylt penn, 200 mg	15 819,60 NOK	
183645	Dupixent inj oppl, ferdigfylt sprøyte, 200 mg	15 819,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 206 220 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 300 mg hver 2. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Dupixent til denne indikasjonen er om lag [REDACTED] LIS-AUP. [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbar til norsk klinisk praksis og ikke i tråd med målpopulasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab. Legemiddelverket har derfor ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen, og det er ikke beregnet en egen base caseanalyse. Mangel på samsvar mellom klinisk praksis og studiepopulasjonen gjør også at Sanofi-Aventis' modellresultat ikke nødvendigvis kan overføres til norsk klinisk praksis og følgelig ikke representerer forholdet mellom kostnad og nytte for den aktuelle pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket påpeker spesielt at antagelsene knyttet til langtids effekten av dupilumab (100 % vedvarende effekt gjennom hele tidshorisonten blant respondere ved 52 uker) og til nyttevekter er svært usikre, og de har utført scenarioanalyser for å belyse dette. Se rapporten for hvor mye IKER øker med endrede antagelser.

Sammenligningsalternativet til Dupixent i analysene er beste standard støttebehandling (BSC), som består av kostnader knyttet til bruk av kortikosteroider og antibiotika.

Tilbakemeldinger som Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter tyder på at det er en stor gråson mellom pasienter som ikke trenger dupilumab (men som faller innenfor indikasjonsordlyden), og de som burde få tilbudet. Pasientgruppen som er i gråsonen og som ikke nødvendigvis har behov for dupilumab, vil med riktig bruk av andre legemidler og adekvat kirurgi alene kunne nå behandlingsmålet



Start- og stoppkriterier som er mer presise enn indikasjonsordlyden vil kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av dupilumab. Et utvalg av norske kliniske eksperter på dette fagfeltet, har kommet med kriterier (retningslinjer) for initiering og seponering av behandling med dupilumab ved CRSwNP. Disse vil være gjenstand for revisjon så snart ny kunnskap om behandlingen foreligger. Det vises til metodevurderingsrapporten, kapittel 1.4.4.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet årlige budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett med utgangspunkt i at det vil være 250 pasienter årlig som er aktuelle for behandling med dupilumab. Dette er et svært usikkert anslag.

Pris	Budsjettkonsekvenser år 5
Maks AUP inkl. mva.	52 millioner NOK
Avtalepris mottatt 22.08.2022 inkl. mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom dupilumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.09.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av dupilumab (Dupixent) i andre land

Sverige: Har ikke subvention for aktuell indikasjon¹.

Danmark: Ikke anbefalt. «Medicinerådet vurderer, at dupilumab reduserer mængden og sværhedsgraden af patienternes symptomer (sekretion fra næsen, åndedrætsbesvær og søvnproblemer) og forbedrer patienternes livskvalitet uden at medføre væsentlige bivirkninger. Dog er prisen på lægemidlet høj, og Medicinerådet vurderer, at sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være for store i forhold til effekten»².

Skottland (SMC): Ikke anbefalt da leverandøren ikke har levert inn dokumentasjon³.

England (NICE/NHS): «NICE is unable to make a recommendation on dupilumab (Dupixent) for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps because Sanofi did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission»⁴.

Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon innsendt av Sanofi-Aventis, men har ikke validert modellen eller input-dataene, og ikke beregnet egen base case analyse. Dette skyldes at pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbar til norsk klinisk praksis og ikke er i tråd med målpopulasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab. Det foreligger forslag til (midlertidige) kriterier for initiering og seponering av behandling som definerer en

¹ <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20191129000010>

² https://medicinraadet.dk/media/hhlnvm1g/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-sv%C3%A6r-kronisk-rhinosinuitis-med-n%C3%A6sepolyper-vers-1-0_adlegacy.pdf

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-nonsub-smc2324/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta648>

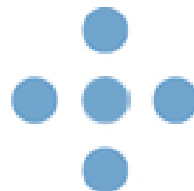


subgruppe av populasjonen i SINUS studiene. Dersom dupilumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.09.2022, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	20.06.2022	Endelig rapport mottatt: 30.08.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	02.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	75 dager hvorav 64 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 9 dager i påvente av rapport fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 137 – 2022 ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Tofacitinib (Xeljanz) innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 07.10.2022

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

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

ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tofacitinib (Xeljanz) innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat i denne saken. Det ble opprinnelig bestilt en forenklet metodevurdering for *ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.*

Pfizer har 01.12.2021 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering. På bakgrunn av beslutning i møte i Bestillerforum den 20.06.2022, sak 126-22¹, vurderer Legemiddelverket at det er

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for

hensiktsmessig at utredning i sak ID2021_093 forenkles ytterligere. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer. Legemiddelverket har kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om tofacitinib til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for tofacitinib til andre indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum. Det er også innført andre legemidler for tilsvarende indikasjon og disse legemidlene er inkludert i anbud.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra Legemiddelverket notat

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at tofacitinib har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling. Behandlingsprinsippet er kjent fra før. En eventuell innføring av tofacitinib ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Behandling med tofacitinib (Xeljanz)

Indikasjon

Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Tofacitinib er i tillegg indisert til behandling av revmatoid artritt, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt. Tofacitinib er besluttet innført til behandling av revmatoid artritt (ID2016_098), psoriasisartritt (ID2017_108), ulcerøs kolitt (ID2018_029), og inngår i legemiddelanbudet 2006b TNF BIO for de aktuelle indikasjonene.

Tofacitinib til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt (ID2021_052) vurderes i egen sak i herværende møte.

Virkningsmekanisme

Selektiv JAK-hemmer (JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2).

Dosering

Anbefalt dose er 5 mg peroralt to ganger daglig. Ved manglende klinisk bedring innen 16 uker, bør fortsatt behandling revurderes grundig.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene er hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, diare, kvalme og hypertensjon. De vanligste alvorlige bivirkningene er alvorlige infeksjoner, som pneumoni, herpes zoster, urinveisinfeksjon, cellulitt, divertikulitt og appendisitt samt opportunistiske infeksjoner. Det er også observert alvorlige hendelser av venøs tromboembolisme.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Xeljanz.

Behandling i norsk klinisk praksis

Følgende biologiske legemidler er tilgjengelig for behandling av ankyloserende spondylitt:

godkjenningssprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

- TNF- α hemmere: etanercept, adalimumab, infliksimab, certolizumab og golimumab
- IL-17-hemmere: sekukinumab, anti-IL17A

Effektdokumentasjon

Sikkerhet og effekt av tofacitinib hos pasienter med ankyloserende spondylitt er evaluert i en fase III-studie med til sammen 269 voksne pasienter. Pasientene ble randomisert 1:1 til enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller placebo. Den dobbeltblindede perioden varte i 16 uker. Deretter kunne alle pasientene fra studien motta 5 mg tofacitinib to ganger daglig i ytterligere 32 uker. Resultatene for klinisk respons ved 16 uker er vist i tabellen under.

	Placebo (n=136)	Tofacitinib (n=133)
ASAS20-respons* (primært endepunkt)	29 %	56 %
ASAS40-respons*	13 %	41 %

*ASAS 20/40 respons er definert som minst 20/40 % forbedring fra baseline i minst tre av fire domener, og ingen forverring i det gjenværende domenet.

EMA oppsummerer i EPAR at for de undersøkte utfallsmålene viser studiene at tofacitinib har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante. EMA skriver videre at tofacitinib 5 mg to ganger daglig viste sammenlignbare resultater som andre behandlingsalternativer for ankyloserende spondylitt, blant annet adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab og secukinumab.

Helseøkonomi

Pristilbud

Pfizer har 11.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser for Xeljanz:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
094146	Xeljanz depottablett, 11 mg (28 stk)	8965,10 NOK	
128750	Xeljanz tablett, filmdrasjert, 10 mg (56 stk)	17 156,00 NOK	
456804	Xeljanz tablett, filmdrasjert, 5 mg (182 stk)	29 054,90 NOK	
591405	Xeljanz tablett, filmdrasjert, 5 mg (56 stk)	8965,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 116 539 NOK med maks AUP. Årskostnaden for behandling av ankyloserende spondylitt er beregnet med dosering 5 mg tablett 2 ganger daglig, alternativt 11 mg 1 gang daglig, i henhold til SPC. Månedskostnaden for Xeljanz er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Xeljanz er kostnadseffektiv. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Xeljanz som kan rettferdiggjøre at Xeljanz kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av ankyloserende spondylitt.

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for ankyloserende spondylitt i LIS 2206a og 2206b TNF BIO er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader inkludert eventuelle administrasjonskostnader.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. Rangeringen baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad (NOK) for Xeljanz (tofacitinib) basert på tilbudspris 11.08.2022

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Tofacitinib Xeljanz			

Kostnader (NOK) for aksial spondyloartritt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrmoz			
Etanercept Erelzi (50 mg)			
Etanercept Erelzi (25 mg)			
Infliximab Zessly (i.v.)			
Sekukinumab Cosentyx			
Certolizumab Cimzia			
Golimumab Simponi 50mg			

Budsjettkonsekvenser

Xeljanz vil inngå i anbud og eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Eventuelle budsjettkonsekvenser vil bli minimale.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det ble levert tilbud på Xeljanz til LIS 2206b anbudet. Dersom Xeljanz blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av tofacitinib (Xeljanz) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Under vurdering

Skottland (SMC): Under vurdering (beslutning forventes i september 2022)

England (NICE/NHS): Ingen informasjon

Vurdering fra fagdirektørene

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

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer ved behandling med Xeljanz for ankyloserende spondylitt, men oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon. EMA har vurdert at den kliniske effekten av Xeljanz er sammenlignbar med adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab og secukinumab for pasienter med ankyloserende spondylitt.

Med tilbudt pris vil Xeljanz plassere seg i anbudets rangering [REDACTED]

[REDACTED] Xeljanz vil være den første JAK-hemmeren som innføres for denne pasientgruppen.

Fagdirektørene anbefaler at tofacitinib (Xeljanz) innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til notat [ID2021_093](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 20.09.2022

Sak til beslutning: ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) - Behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) - Behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling*

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 20.09.2022 klarert at notat og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.06.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.09.2021
Oppdrag endret til et forenklet notat i hht til beslutning i Bestillerforum sak 126-2022	20.06.2022
Forenklet notat ferdigstilt fra Legemiddelverket	11.08.2022
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	07.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.08.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	11.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	13.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	69 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 68 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	16.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	20.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 13.09.2022

ID2021_093: Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 07.07.2022 vedrørende Xeljanz til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer, men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon.

Pristilbud

Pfizer har 11.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser for Xeljanz:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
094146	Depottablett, 11 mg (28 stk)	8965,10 NOK	
128750	Tablett, filmdrasjert, 10 mg (56 stk)	17 156,00 NOK	
456804	Tablett, filmdrasjert, 5 mg (182 stk)	29 054,90 NOK	
591405	Tablett, filmdrasjert, 5 mg (56 stk)	8965,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 116 539 NOK med maks AUP. Årskostnaden for behandling av AS er beregnet med dosering 5 mg tablett 2 ganger daglig, alternativt 11 mg 1 gang daglig, i henhold til SPC. Månedskostnaden for Xeljanz er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Xeljanz er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved



behandling med Xeljanz som kan rettfærdiggjøre at Xeljanz kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av AS.

Legemiddelverket henviser til vurderinger gjort av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) som har vurdert at effekten av behandling med Xeljanz kan anses som sammenlignbar med andre behandlingsalternativer for AS: «EMA oppsummerer i EPAR at for de undersøkte utfallsmålene viser studiene at tofacitinib har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante. EMA skriver videre at tofacitinib 5 mg to ganger daglig viste sammenlignbare resultater som andre behandlingsalternativer for ankyloserende spondylitt, blant annet adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab and secukinumab.»

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for AS i LIS 2206a og 2206b TNF BIO er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader inkludert eventuelle administrasjonskostnader. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. Rangeringen baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad (NOK) for Xeljanz (tofacitinib) basert på tilbudspris 11.08.2022

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Tofacitinib Xeljanz			

Kostnader (NOK) for aksial spondyloartritt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz			
Etanercept Erelzi (50 mg)			
Etanercept Erelzi (25 mg)			
Infliximab Zessly (i.v.)			
Sekukinumab Cosentyx			
Certolizumab Cimzia			
Golimumab Simponi 50mg			





Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det ble levert tilbud på Xeljanz til LIS 2206b anbudet. Dersom Xeljanz blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av tofacitinib (Xeljanz) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Under vurdering

Skottland (SMC): Under vurdering (beslutning forventes i september 2022)

England (NICE/NHS): Ingen informasjon

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer ved behandling med Xeljanz for AS, men oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon. EMA har vurdert at den kliniske effekten av Xeljanz er sammenlignbar med adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab and secukinumab for pasienter med AS.

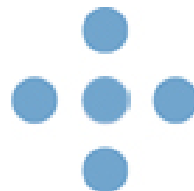
Med tilbudt pris vil Xeljanz plassere seg i anbudets rangering

Dersom Xeljanz blir innført vil dette innebære at det innføres behandling med en ny virkningsmekanisme (JAK-hemmer) for denne pasientgruppen.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.07.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.08.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	11.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	69 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 68 dager.	



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 138 – 2022 ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv eller negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv eller negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Tofacitinib (Xeljanz) innføres til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv eller negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv eller negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 07.10.2022

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

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

ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv eller negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tofacitinib (Xeljanz) innføres til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv eller negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat i denne saken.

Det ble opprinnelig bestilt en forenklet metodevurdering for *ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller*

negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARDs¹.

Pfizer har 21.04.2022 levert dokumentasjon til en forenklet metodevurdering. På bakgrunn av beslutning i møte i Bestillerforum den 20.06.2022, sak 126-22², vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2021_052 forenkles ytterligere. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer. Legemiddelverket har kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om tofacitinib til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) og juvenil psoriasisartritt (PsA).

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for tofacitinib til andre indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum. Det er også innført andre legemidler for tilsvarende indikasjon og disse legemidlene er inkludert i anbud.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra Legemiddelverkets notat

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at tofacitinib har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD. Behandlingsprinsippet er kjent fra før. En eventuell innføring av tofacitinib ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Behandling med tofacitinib (Xeljanz)

Indikasjon

Tofacitinib er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende legemidler (DMARD). Tofacitinib kan gis i kombinasjon med metotreksat (MTX) eller som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når fortsatt behandling med MTX er uhensiktsmessig.

Tofacitinib er i tillegg indisert til behandling av revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt og ulcerøs kolitt. Tofacitinib er besluttet innført til behandling av revmatoid artritt (ID2016_098), psoriasisartritt (ID2017_108), ulcerøs kolitt (ID2018_029), og inngår i legemiddelanbudet 2006b TNF BIO for de aktuelle indikasjonene.

Tofacitinib til behandling av ankyloserende spondylitt (ID2021_093) vurderes i egen sak i herværende møte.

Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en selektiv JAK-hemmer (JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2).

¹ DMARD= disease modifying antirheumatic drugs

² Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningssprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

Dosering

Tofacitinib tas per oralt. Anbefalt dose er basert på vekt, hos barn og ungdom fra 2-18 år:

Kroppsvekt (kg)	Dose
10-<20	3,2 mg mikstur 2xdaglig
20-<40	4 mg mikstur 2xdaglig
≥40*	5 mg filmdrasjert tablett 2xdaglig*

*tilsvarende dosering som for voksne

Bivirkninger

I studier var infeksjon den hyppigst rapporterte bivirkningen (44,3 %). Infeksjonene var generelt milde til moderate i alvorlighetsgrad. EMA skriver i EPAR at bivirkningene hos den pediatriske populasjonen i det aktuelle kliniske utviklingsprogrammet var samsvarende i type og frekvens med de som ble sett hos voksne revmatoid artritt-pasienter, med unntak av noen infeksjoner (influensa, faryngitt, sinusitt, virusinfeksjon) og gastrointestinale eller generelle lidelser (abdominale smerter, kvalme, oppkast, feber, hodepine, hoste), som var mer vanlige i den pediatriske juvenil idiopatisk artritt-populasjonen enn hos voksne revmatoid artritt pasienter. EMA peker på alvorlige infeksjoner og herpes zoster som viktige bivirkninger å være oppmerksomme på. EMA viser også til at det foreløpig mangler langtidsdata for sikkerhet hos den pediatriske populasjonen. EMA skriver at dette vil bli videre evaluert i ytterligere studier etter at markedsføringstillatelsen er gitt.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Xeljanz.

Behandling i norsk klinisk praksis

Følgende biologiske legemidler er tilgjengelig for behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) og/eller juvenil psoriasisartritt (PsA):

- TNF- α hemmere: etanercept, adalimumab og golimumab.
- IL-6-hemmer: tocilizumab.
- Abatacept (påvirker aktiviteten til T-celler) (barn over 6 år)

Effektdokumentasjon

Sikkerhet og effekt av tofacitinib hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) og juvenil psoriasisartritt (PsA) er evaluert i en fase III-studie med til sammen 173 pasienter. Pasientene ble randomisert 1:1 til enten tofacitinib 5 mg eller vektbasert tofacitinib-mikstur, eller placebo. Den dobbelblindete perioden varte i 26 uker. Majoriteten av pasientene i studien hadde (JIA) (n=142). Av de resterende 21 pasientene hadde 15 juvenil PsA og 16 hadde entesittrelatert artritt (ERA). Det pågår en langvarig forlengelsesstudie. Tofacitinib er sammenlignet med placebo i studien og resultatene for det primære endepunktet og de kliniske sekundærendepunktene i denne studien er vist i tabellen under.

	Placebo (n=66)	Tofacitinib (n=67)
Forekomst av sykdomsoppblussing	53 %	28 %
<i>Responsrate</i>		
JIA ACR30*	47 %	72 %
JIA ACR50*	47 %	67 %
JIA ACR70*	38 %	55 %

*ACR Pedi 30/50/70 respons er definert som minst 30/50/70% forbedring fra baseline i minst tre av seks variabler.

EMA oppsummerer i EPAR at for de undersøkte utfallsmålene viser studiene at tofacitinib har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante.

HTA-myndigheten i England, NICE (National Institute of Clinical Excellence) har utført en metodevurdering av tofacitinib til behandling av juvenil idiopatisk artritt (JIA). De skriver følgende: *The*

ITC (Indirect treatment comparison) showed no statistically significant differences between tofacitinib and the chosen comparators (adalimumab and tocilizumab) in terms of risk of disease flare and JIA ACR responses. Therefore, tofacitinib can be considered similarly clinically effective to the currently available biologics with respect to these outcomes in the treatment of pcJIA. Tofacitinib has an established safety profile in other indications and during Study A3921104, no new safety signals or issues related either to treatment of JIA patients with tofacitinib or the overall tofacitinib safety profile were detected.

Helseøkonomi

Pristilbud

Pfizer har 11.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser for Xeljanz:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
94146	Xeljanz depottablett, 11mg (28 stk)	8 965,10 NOK	
128750	Xeljanz tablett, filmdrasjert, 10 mg (56 stk)	17 156,00 NOK	
456804	Xeljanz tablett, filmdrasjert, 5 mg (182 stk)	29 054,90 NOK	
591405	Xeljanz tablett, filmdrasjert, 5 mg (56 stk)	8 965,10 NOK	
478177	Xeljanz mikstur, flaske 240 ml, 1 mg/ml	8 080,10 NOK	

Legemiddelkostnader for Xeljanz ved behandling av juvenil idiopatisk artritt (JIA) er avhengig av pasientenes vekt. Årskostnader og månedskostnader basert på anbefalt dosering fra SPC er vist i tabellen under. Kostnadene for behandling med tabletter (aktuelt for pasienter >40 kg) er tatt med for sammenlikning.

Xeljanz i tablettform er tidligere vurdert og innført ved andre indikasjoner av Beslutningsforum. Denne indikasjonen innebærer behandling med ny formulering av Xeljanz som ikke tidligere er vurdert (mikstur).

Vekt	Dosering	Maks-AUP inkl.mva.		LIS-AUP inkl.mva.	
		Kostnad pr år	Kostnad per mnd	Kostnad pr år	Kostnad per mnd
0 < 20 kg	Xeljanz 3,2 ml mikstur 2 x daglig	78 646,30 NOK	6 553,90 NOK		
20 < 40 kg	Xeljanz 3,2 ml mikstur 2 x daglig	98 307,90 NOK	8 192,30 NOK		
> 40 kg	Xeljanz 3,2 ml mikstur 2 x daglig	122 884,90 NOK	10 240,40 NOK		
> 40 kg	Xeljanz 5 mg tablett 2 x daglig	116 538,90 NOK	9 711,60 NOK		

I LIS TNF/BIO anbudene er legemiddelkostnadene for behandling av juvenil idiopatisk artritt beregnet ut fra pasienter på 30 kg eller kroppsoverflate på 1,2 m², dersom ikke annet er angitt.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Xeljanz er kostnadseffektiv. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Xeljanz

som kan rettferdiggjøre at Xeljanz kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av juvenil idiopatisk artritt.

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for juvenil idiopatisk artritt i LIS 2206a og 2206b TNF BIO er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader inkludert eventuelle administrasjonskostnader. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. Rangeringen baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Siden legemiddelkostnadene er avhengig av pasientenes vekt er dette også vist i tabellene.

Legemiddelkostnad (NOK) for Xeljanz (tofacitinib) basert på tilbudspris 11.08.2022 (mikstur)

Preparat	Vekt (pasient)	År 1	År 2	År 1 + 2
Tofacitinib Xeljanz mikstur				
Tofacitinib Xeljanz mikstur				
Tofacitinib Xeljanz mikstur				
Tofacitinib Xeljanz (tablett)				

Legemiddelkostnad (NOK) for juvenil idiopatisk artritt, ikke systemisk type basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	Vekt (pasient)	År 1	År 2 (	År 1 + 2
Adalimumab Hyrmoz				
Adalimumab Hyrmoz ¹				
Etanercept Enbrel ²				
Etanercept Enbrel				
Tocilizumab RoActemra (s.c.) ³				
Tocilizumab RoActemra (s.c.) ³				
Tocilizumab RoActemra (i.v.) ³				
Tocilizumab RoActemra (i.v.) ³				
Golimumab Simponi ⁴				

¹ godkjent for polyartikulær JIA, juvenil entesittrelatert artritt og JIA assosiert uveitt.

² godkjent for polyartikulær JIA, utvidet oligoartikulær JIA, juvenil psoriasis artritt og juvenil entesittrelatert artritt.

³ godkjent for polyartikulær JIA og systemisk JIA.

⁴ godkjent for polyartikulær JIA.

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Budsjettkonsekvensene vil dermed bli minimale.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det ble levert tilbud på Xeljanz til LIS 2206b anbudet. Dersom Xeljanz blir besluttet innført av Beslutningsforum, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av tofacitinib (Xeljanz) i andre land

Sverige: Innført med begrensning 25. mars 2022. Begrenset til bruk når TNF-alfa hemmere ikke har gitt tilstrekkelig effekt eller når bruk av TNF-alfa hemmere ikke er aktuelt.

<https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-03-25-xeljanz-oral-losning-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

Danmark: Ingen informasjon

Skottland (SMC): Pågående metodevurdering

England (NICE/NHS): Innført med begrensning 20. oktober 2021. Begrenset til bruk når TNF-alfa hemmere ikke har gitt tilstrekkelig effekt eller når bruk av TNF-alfa hemmere ikke er aktuelt.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta735/resources/tofacitinib-for-treating-juvenile-idiopathic-arthritis-pdf-82611256184773>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Legemiddelverket har i et forenklet notat oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon om behandling med Xeljanz for juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er to år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD.

NICE i England har vurdert at den kliniske effekten av Xeljanz er sammenlignbar med adalimumab og tocilizumab for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

Det foreligger et LIS-anbud for disse indikasjonene. Legemiddelkostnader ved behandling av juvenil idiopatisk artritt er avhengig av pasientenes vekt. Med tilbudt pris vil Xeljanz plassere seg i anbudets rangering [REDACTED] Dersom Xeljanz innføres vil den bli den første JAK-hemmeren som inkluderes i LIS TNF/BIO anbudet for denne indikasjonen.

Fagdirektørene anbefaler at tofacitinib (Xeljanz) innføres til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv eller negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2021_052](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 27.09.2022

Sak til beslutning: ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.09.2022 klarert at notat og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (RF-positiv eller RF-negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemeter.no	17.03.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.04.2021
Oppdrag endret til et forenklet notat i hht til beslutning i Bestillerforum sak 126-2022	20.06.2022
Forenklet notat ferdigstilt fra Legemiddelverket	11.08.2022
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	07.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.08.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	11.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	13.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	69 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 68 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	20.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 6.10.2022

ID2021_052: Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (RF-positiv eller RF-negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt hos pasienter 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 07.07.2022 vedrørende Xeljanz til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer, men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon. Xeljanz i tablettform er tidligere innført av Beslutningsforum. Denne indikasjonen innebærer behandling med ny formulering av Xeljanz som ikke tidligere er vurdert (mikstur).

Pristilbud

Pfizer har 11.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser for Xeljanz:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
94146	Depottablett, 11mg (28 stk)	8965,10 NOK	
128750	Tablett, filmdrasjert, 10 mg (56 stk)	17 156,00 NOK	
456804	Tablett, filmdrasjert, 5 mg (182 stk)	29 054,90 NOK	
591405	Tablett, filmdrasjert, 5 mg (56 stk)	8965,10 NOK	
478177	Mikstur, flaske 240 ml, 1 mg/ml	8080,10 NOK	

Legemiddelkostnader for Xeljanz ved behandling av juvenil idiopatisk artritt (JIA) er avhengig av pasientenes vekt. Årskostnader og månedskostnader basert på anbefalt dosering fra SPC er vist i tabellen under. Kostnadene for behandling med tabletter (aktuelt for pasienter >40 kg) er tatt med for sammenlikning.



Vekt	Dosering	Maks-AUP inkl.mva.		LIS-AUP inkl.mva.	
		Kostnad pr år	Kostnad per mnd	Kostnad pr år	Kostnad per mnd
0 < 20 kg	3,2 ml mikstur 2 x daglig	78 646,3 NOK	6 553,9 NOK		
20 < 40 kg	3,2 ml mikstur 2 x daglig	98 307,9 NOK	8 192,3 NOK		
> 40 kg	3,2 ml mikstur 2 x daglig	122 884,9 NOK	10 240,4 NOK		
> 40 kg	5 mg tablett 2 x daglig	116 538,9 NOK	9 711,6 NOK		

I LIS TNF/BIO anbudene er legemiddelkostnadene for behandling av JIA beregnet ut fra pasienter på 30 kg eller kroppsoverflate på 1,2 m² dersom annet ikke er angitt.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Xeljanz er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Xeljanz som kan rettfærdiggjøre at Xeljanz kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av JIA.

Legemiddelverket henviser til en indirekte sammenligning, gjort av NICE i England, som tilsier at effekt av behandling med Xeljanz kan anses som sammenlignbar med andre biologiske legemidler (adalimumab og tocilizumab) ved behandling for JIA. *“The ITC* (Section B.3.9) showed no statistically significant differences between tofacitinib and the chosen comparators (adalimumab and tocilizumab) in terms of risk of disease flare and JIA ACR responses. Therefore, tofacitinib can be considered similarly clinically effective to the currently available biologics with respect to these outcomes in the treatment of pcJIA. Tofacitinib has an established safety profile in other indications and during Study A3921104, no new safety signals or issues related either to treatment of JIA patients with tofacitinib or the overall tofacitinib safety profile were detected.”*

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for JIA i LIS 2206a og 2206b TNF BIO er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader inkludert eventuelle administrasjonskostnader. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. Rangeringen baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Siden legemiddelkostnadene er avhengig av pasientenes vekt er dette også vist i tabellene.

**Legemiddelkostnad (NOK) for Xeljanz (tofacitinib) basert på tilbudspris 11.08.2022 (mikstur)**

Preparat	Vekt (pasient)	År 1	År 2	År 1 + 2
Tofacitinib Xeljanz				
Tofacitinib Xeljanz				
Tofacitinib Xeljanz				
Tofacitinib Xeljanz (tablett)				

Legemiddelkostnad (NOK) for juvenil idiopatisk artritt, ikke systemisk type basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	Vekt (pasient)	År 1	År 2 (	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz				
Adalimumab Hyrimoz ¹				
Etanercept Enbrel ²				
Etanercept Enbrel				
Tocilizumab RoActemra (s.c.) ³				
Tocilizumab RoActemra (s.c.) ³				
Tocilizumab RoActemra (i.v.) ³				
Tocilizumab RoActemra (i.v.) ³				
Golimumab Simponi ⁴				

¹ godkjent for polyartikulær JIA, juvenil entesittrelatert artritt og JIA assosiert uveitt.

² godkjent for polyartikulær JIA, utvidet oligoartikulær JIA, juvenil psoriasis artritt og juvenil entesittrelatert artritt.

³ godkjent for polyartikulær JIA og systemisk JIA.

⁴ godkjent for polyartikulær JIA.

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det ble levert tilbud på Xeljanz til LIS 2206b anbudet. Dersom Xeljanz blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.



Informasjon om refusjon av tofacitinib (Xeljanz) i andre land

Sverige: Innført med begrensning 25. mars 2022. Begrenset til bruk når TNF-alfa hemmere ikke har gitt tilstrekkelig effekt eller når bruk av TNF-alfa hemmere ikke er aktuelt.

<https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-03-25-xeljanz-oral-losning-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

Danmark: Ingen informasjon

Skottland (SMC): Pågående metodevurdering

England (NICE/NHS): Innført med begrensning 20. oktober 2021. Begrenset til bruk når TNF-alfa hemmere ikke har gitt tilstrekkelig effekt eller når bruk av TNF-alfa hemmere ikke er aktuelt.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta735/resources/tofacitinib-for-treating-juvenile-idiopathic-arthritis-pdf-82611256184773>

Oppsummering

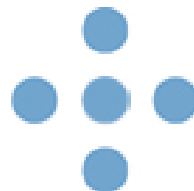
Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon om behandling med Xeljanz for JIA. NICE i England har vurdert at den kliniske effekten av Xeljanz er sammenlignbar med adalimumab og tocilizumab for pasienter med polyartikulær JIA.

Legemiddelkostnader ved behandling av JIA er avhengig av pasientenes vekt. Med tilbudt pris vil Xeljanz plassere seg i anbudets rangering [REDACTED] Dersom Xeljanz innføres vil den bli den første JAK-hemmeren som inkluderes i LIS TNF/BIO anbudet for denne indikasjonen.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.07.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.08.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	11.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	69 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 68 dager.	



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 139 – 2022 ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

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. Risankizumab (Skyrizi) innføres alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

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

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 10.10.2022

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

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

ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at risankizumab (Skyrizi) innføres alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat til saken.

Det ble opprinnelig bestilt en forenklet metodevurdering for *ID2021_095 risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).*

Abbvie har 20.12.2021 levert dokumentasjon til en forenklet metodevurdering for ID2021_095. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-221, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2021_095 forenkles ytterligere. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra AbbVie, men kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om risankizumab til behandling av aktiv psoriasisartritt.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra Legemiddelverkets notat

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at risankizumab alene eller i kombinasjon med MTX har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. Behandlingsprinsippet er kjent fra før. En eventuell innføring av risankizumab ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Behandling med risankizumab (Skyrizi)

Aktuell indikasjon

Skyrizi alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Skyrizi har i tillegg godkjent indikasjon til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Virkningsmekanisme

Hemmer interleukin-23 (IL-23).

Dosering og administrasjonsmåte

Den anbefalte dosen er 150 mg administrert som en subkutan injeksjon ved uke 0, uke 4 og deretter hver 12. uke (enten som to injeksjoner med 75 mg ferdigfylt sprøyte, eller én injeksjon med 150 mg ferdigfylt penn eller ferdigfylt sprøyte).

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 1/10$) er øvre luftveisinfeksjoner. Andre vanlige bivirkninger er soppinfeksjoner, hodepine, pruritus, fatigue og reaksjoner på injeksjonsstedet.

EMA skriver i *European public assessment report* (EPAR) at sikkerhetsprofilen for risankizumab ved psoriasisartritt samsvarer med sikkerhetsprofilen ved den tidligere godkjente indikasjonen plakkpsoriasis.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Skyrizi.

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

Dagens behandling

Følgende biologiske legemidler og JAK-hemmere er tilgjengelig for behandling av psoriasisartritt:

- TNF- α hemmere: adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab, golimumab.
- IL-12- og IL-23-hemmer: ustekinumab
- IL-17-hemmere: sekukinumab, anti-IL17A (ID2015_024), iksekizumab, anti-IL-17A og -17A/F (ID2017_084)
- IL-23 hemmer: guselkumab (ID2019_140)
- JAK-hemmere: tofacitinib (ID2017_108) og upadacitinib (ID2020_080)

I tillegg er PDE4-hemmeren apremilast (ID2015_002) metodevurdert og besluttet ikke innført.

Det er også bestilt metodevurdering av abatacept (ID2017_017), men leverandøren har ikke levert dokumentasjon til Legemiddelverket.

Effektdokumentasjon

Sikkerhet og effekt av risankizumab ble vurdert hos 1407 pasienter med aktiv psoriasisartritt i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier.

I KEEPSAKE1 (n = 964) var pasientene biologisk naive og hadde respondert utilstrekkelig eller var intolerantefor DMARD-behandling.

I KEEPSAKE2 (n = 443) hadde pasientene utilstrekkelig respons eller intoleranse for tidligere DMARD-behandling (53,5 %) eller biologisk behandling (46,5 %).

I begge studiene fikk 60% av pasientene samtidig metotrexat (MTX). Resultatene viser at risankizumab gir en signifikant forbedring på målinger av sykdomsaktivitet i uke 24, sammenlignet med placebo. Resultatet for det primære utfallsmålet i disse studiene er vist i tabellen under.

	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	Placebo N=481	Risankizumab N=483	Placebo N=219	Risankizumab N=224
ACR20*, uke 24, n (%)	161 (33,5 %)	277 (57,3 %)	58 (26,5 %)	115 (51,3 %)

* Reduksjon i symptomer > 20 % i American College of Rheumatology (ACR)-skår

EMA oppsummerer i EPAR at effektdata etter 52 uker behandling med risankizumab er konsistente med 24-ukerdata, og støtter at effekten blir opprettholdt og at risankizumab hemmer radiografisk progresjon av strukturell leddskade.

Helseøkonomi

Pristilbud

Abbvie har 11.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
476529	Skyrizi injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte, 75 mg (2 stk)	36 586,4 NOK	
557887	Skyrizi injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, 150 mg (1 stk)	36 586,4 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 158 977 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med vedlikeholdsdosering på 150 mg Skyrizi hver 12. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Skyrizi er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med risankizumab (Skyrizi) er kostnadseffektiv. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere med at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Skyrizi som kan rettferdiggjøre at Skyrizi kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av psoriasisartritt.

Risankizumab er en interleukin-23-hemmer (IL-23) til subkutan injeksjon. En annen IL-23 hemmer, guselkumab (Tremfya), fikk positiv beslutning i Beslutningsforum 29.08.2022 og skal inngå i 2306b anbudet på TNF/BIO. Tremfya kan tas i bruk fra 01.02.2023.

Det finnes også flere andre IL-hemmere som er innført til behandling av psoriasisartritt og som allerede inngår TNF/BIO anbudene:

- Cosentyx (IL-17 hemmer)
- Taltz (IL-17 hemmer)
- Stelara (IL-12/23 hemmer)

LIS TNF/BIO anbudet

Tabellen under viser gjeldende anbefaling for psoriasisartritt i LIS 2206a og 2206b TNF BIO. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader inkludert eventuelle administrasjonskostnader. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. Rangeringen baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad (NOK) for Skyrizi (risankizumab) basert på tilbudspris 11.08.2022

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Risankizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Skyrizi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kostnader (NOK) for psoriasis artritt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Etanercept Erelzi (50 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Etanercept Erelzi (25 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Infliksimab Zessly (i.v.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tofacitinib Xeljanz			
Sekukinumab 150 mg Cosentyx			
Upadacitinib Rinvoq			
Iksekizumab Taltz			
Certolizumab Cimzia			
Sekukinumab 300 mg Cosentyx (manglende respons)			
Ustekinumab Stelara (45 mg)			
Ustekinumab Stelara (90 mg)			
Golimumab Simponi (50 mg)			

Legemiddelkostnadene for guselkumab (Tremfya) for år 1 og år 2 er på henholdsvis

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det ble levert tilbud på Skyrizi til LIS 2206b anbudet. Dersom Skyrizi blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.10.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av risankizumab (Skyrizi) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Ikke innført. Medicinrådet anbefaler ikke Skyrizi til voksne pasienter med PSA². Det skyldes at det er usikkert om Skyrizi er like effektivt til å behandle leddpåvirkning og forhindre sykdomsforverring sammenlignet med den behandlingen pasientene får i dag. I tillegg er Skyrizi et dyrere alternativ.

² <https://medicinraadet.dk/media/4xnllerc/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-risankizumab-til-psoriasisartrit-vers-1-0-x.pdf>

Skottland (SMC): Innført med begrensninger. Beslutning publisert 04.03.2022³: «*SMC restriction: (i) patients whose disease has not responded adequately or who have been intolerant to two previous conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapies but have not received biologic DMARD therapy (biologic-naïve population); (ii) patients whose disease has not responded adequately to conventional DMARDs and one or more tumour necrosis factor (TNF) inhibitors (biologic-experienced population); and (iii) patients in whom TNF inhibitors are contraindicated or not tolerated.*»

England (NICE/NHS): Innført med begrensninger. Beslutning publisert 13.07.2022⁴: «*Risankizumab, alone or with methotrexate, is recommended as an option for treating active psoriatic arthritis in adults whose disease has not responded well enough to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or who cannot tolerate them. It is recommended only if they have:*

- *peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints*
- *moderate to severe psoriasis (a body surface area of at least 3% affected by plaque psoriasis and a Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score greater than 10)*
- *had 2 conventional DMARDs and at least 1 biological DMARD.*

Risankizumab is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement. »

Vurdering fra fagdirektørene

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

Legemiddelverket har i denne saken kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om risankizumab (Skyrizi) til behandling av psoriasisartritt hos voksne. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har ved utstedelse av markedsføringstillatelsen vurdert at risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotrexat har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. Behandlingsprinsippet er kjent fra før.

Risankizumab er en interleukin-23-hemmer (IL-23) til subkutan injeksjon. Det finnes flere andre IL-hemmere som er innført til behandling av psoriasisartritt og som allerede inngår i TNF/BIO anbudene. Med tilbudt pris vil risankizumab (Skyrizi) plassere seg i anbudets [REDACTED]

[REDACTED] Legemiddelet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler, og det antas derfor at det ikke vil tilkomme nye pasienter.

Fagdirektørene anbefaler at risankizumab (Skyrizi) innføres alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6795/risankizumab-skyrizi-abbreviated-final-march-2022-for-website.pdf>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta803/resources/risankizumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82613248209349>

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

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

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

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

Oslo, 27.09.2022

Sak til beslutning: ID2021_095 risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_095 risankizumab (Skyrizi) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.09.2022 klarert at notat og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemeter.no	17.06.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.09.2021, oppdatert 08.07.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	26.04.2019/15.11.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	n.a.
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	n.a.
Rapport* ferdigstilt fra Legemiddelverket	07.07.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	-
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	08.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.08.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	11.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	19.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	74 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 73 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	20.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

* forenklet notat i henhold til beslutning i sak 126-22 i Bestillerforum

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 19.09.2022

ID2021_095: Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 07.07.2022 vedrørende Skyrizi alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt (PSA) hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Abbvie, men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon.

Pristilbud

Abbvie har 11.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
476529	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte, 75 mg (2 stk)	36 586,4 NOK	
557887	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, 150 mg (1 stk)	36 586,4 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 158 977 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med vedlikeholdsdosering på 150 mg Skyrizi hver 12. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Skyrizi er om lag [REDACTED] LIS-AUP.



Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Skyrizi er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Skyrizi som kan rettferdiggjøre at Skyrizi kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av PSA.

Kliniske studier på Skyrizi har vist en signifikant forbedring på måling av sykdomsaktivitet i uke 24 ved behandling med Skyrizi sammenlignet med placebo. Videre har Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) vurdert at effektdata etter 52 uker behandling med Skyrizi er konsistente med 24-ukerdata, og støtter at effekten blir opprettholdt og at Skyriz hemmer radiografisk progresjon av strukturell leddskade. Det foreligger imidlertid ingen dokumentasjon eller vurdering av i hvilken grad effekt og sikkerhet av behandling med Skyrizi er sammenlignbar med andre innførte behandlingsalternativer for PSA.

Skyrizi er en interleukin-23-hemmer (IL-23) til subkutan injeksjon. En annen IL-23 hemmer, guselkumab (Tremfya), fikk positiv beslutning i Beslutningsforum 29.08.2022 og skal inngå i 2306b anbudet på TNF/BIO. Tremfya kan tas i bruk fra 01.02.2023

Det finnes også flere andre IL-hemmere som er innført til behandling av PSA og som allerede inngår TNF/BIO anbudene:

- Cosentyx (IL-17 hemmer)
- Taltz (IL-17 hemmer)
- Stelara (IL-12/23 hemmer)

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for PSA i LIS 2206a og 2206b TNF BIO er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader inkludert eventuelle administrasjonskostnader. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. Rangeringen baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad (NOK) for Skyrizi (risankizumab) basert på tilbudspris 11.08.2022

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Risankizumab Skyrizi			

Kostnader (NOK) for psoriasis artritt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz			
Etanercept Erelzi (50 mg)			
Etanercept Erelzi (25 mg)			



Infliksimumab Zessly (i.v.)	
Tofacitinib Xeljanz	
Sekukinumab Cosentyx	
Upadacitinib Rinvoq	
Iksekizumab Taltz	
Certolizumab Cimzia	
Sekukinumab Cosentyx (manglende respons)	
Ustekinumab Stelara (45 mg)	
Ustekinumab Stelara (90 mg)	
Golimumab Simponi (50 mg)	

Legemiddelkostnadene for guselkumab (Tremfya) for år 1 og år 2 er på henholdsvis

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det ble levert tilbud på Skyrizi til LIS 2206b anbudet. Dersom Skyrizi blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av risankizumab (Skyrizi) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Ikke innført. Medicinrådet anbefaler ikke Skyrizi til voksne pasienter med PSA. Det skyldes at det er usikkert om Skyrizi er like effektivt til å behandle leddpåvirkning og forhindre sykdomsforverring sammenlignet med den behandlingen pasientene får i dag. I tillegg er Skyrizi et dyrere alternativ. <https://medicinraadet.dk/media/4xnllerc/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-risankizumab-til-psoriasisartrit-vers-1-0-x.pdf>

Skottland (SMC): Innført med begrensninger. Beslutning publisert 04.03.2022: «*SMC restriction: (i) patients whose disease has not responded adequately or who have been intolerant to two previous conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapies but have not received biologic DMARD therapy (biologic-naïve population); (ii) patients whose disease has not responded adequately to conventional DMARDs and one or more tumour necrosis factor (TNF) inhibitors (biologic-experienced population); and (iii) patients in whom TNF inhibitors are contraindicated or not tolerated.*»



<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6795/risankizumab-skyrizi-abbreviated-final-march-2022-for-website.pdf>

England (NICE/NHS): Innført med begrensninger. Beslutning publisert 13.07.2022: «*Risankizumab, alone or with methotrexate, is recommended as an option for treating active psoriatic arthritis in adults whose disease has not responded well enough to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or who cannot tolerate them. It is recommended only if they have:*

- *peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints*
- *moderate to severe psoriasis (a body surface area of at least 3% affected by plaque psoriasis and a Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score greater than 10)*
- *had 2 conventional DMARDs and at least 1 biological DMARD.*

Risankizumab is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.»

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta803/resources/risankizumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82613248209349>

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Abbvie for behandling med Skyrizi for PSA, men oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon. Det foreligger ingen dokumentasjon som vurderer om behandling med Skyrizi kan anses som sammenlignbar med andre aktuelle behandlingsalternativer med hensyn på effekt og sikkerhet. Det er imidlertid innført andre IL-hemmere til behandling av PSA som inngår i TNF/BIO anbudene. Tremfya, som har lik virkningsmekanisme som Skyrizi (IL-23 hemmer), ble innført av Beslutningsforum 29.08.2022.

Med tilbudt pris vil Skyrizi plassere seg i anbudets

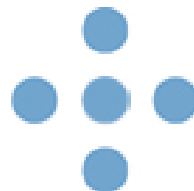
[Redacted text block]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	08.07.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.08.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	11.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	19.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	74 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 73 dager.	



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 140 – 2022 ID2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Revurdering.

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. Tildrakizumab (Ilumetri) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 10.10.2022

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

ID2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tildrakizumab (Ilumetri) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Statens Legemiddelverk (Legemiddelverket) har i en tidligere metodevurdering, vurdert om klinisk effekt og sikkerhet av behandling med tildrakizumab (Ilumetri) er sammenlignbar med andre biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis i henhold til bestilling *ID2017_107 Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tok utgangspunkt i dokumentasjon fra Almirall.

Beslutningsforum behandlet i møte 29.04.19 sak 38-2019¹, og i møte 24.02.2020, sak 018-2020² - *ID 2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis*.

¹ [Protokoll beslutningsforum april 2019](#)

² [Protokoll beslutningsforum februar 2020](#)

I sak 018-2020 som var en revurdering av tidligere beslutning, fattet Beslutningsforum følgende beslutning:

- *Tildrakizumab (Ilumetri) innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.*
- *Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tildrakizumab kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.*

Sykehusinnkjøp har mottatt et nytt pristilbud datert 07.09.2022 fra Almirall, og har utarbeidet et oppdatert prisnotat.

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

Kort oppsummering fra tidligere metodevurdering og sak 018-2020

Om sykdommen

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Mest typisk angripes ryggen og strekksidene på albuer og knær, men utslettet kan finnes overalt på huden, inkludert hodebunn, negler, ører og kjønnsorganer. Utslettet kan forekomme i store, sammenhengende områder, som mindre flekker eller som små, spredte "knopper". De fleste opplever også kløe. Kronisk plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) er den vanligste formen, og utgjør ca. 60–80 % av alle tilfellene. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress. Det anslås at psoriasis forekommer hos omtrent 2–3 % av befolkningen.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i metodevurderingen.

Pasientgrunnlag i Norge

Det anslås at om lag 1500–2500 pasienter med plakkpsoriasis er aktuelle for behandling med biologiske legemidler hvert år i Norge.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Tildrakizumab er et monoklonalt antistoff som virker ved å binde seg til og hemme interleukin 23, som er et signalstoff i kroppens immunsystem. Interleukin 23 er et stoff som kontrollerer vekst og modning av visse typer T-celler. Disse T-cellene er involvert i flere betennelsesprosesser i kroppen, inkludert prosesser som er involvert i utviklingen av plakkpsoriasis. Ved å hemme interleukin 23, reduseres betennelsen og symptomene som er assosiert med sykdommen.

Dosering

Anbefalt dose med tildrakizumab er 100 mg administrert ved subkutan injeksjon i uke 0 og 4, og deretter hver 12. uke. Hos pasienter med visse karakteristikk (f.eks. høy sykdomsbyrde, kroppsvekt ≥ 90 kg) kan 200 mg være mer effektivt.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med tildrakizumab inkluderer infeksjoner i nese og hals, hodepine, diare og oppkast, kvalme og smerter på injeksjonsstedet.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Ilumetri.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Tidligere nasjonale retningslinjer (sist revidert i 2009) stilte følgende krav til sykdomsaktivitet ved plakkpsoriasis: PASI³ >10, BSA⁴ >10 %, DLQI⁵ >10 og aktiv psoriasis i minst 6 måneder for å være aktuell for behandling med biologiske legemidler. Pasientene skulle i tillegg tidligere ha fått minst 3 måneders behandling med fototerapi (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA), minst 3 måneders behandling med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat i adekvat dose før de kunne få biologiske legemidler. Legemiddelverket har i forbindelse med en tidligere hurtig metodevurdering vært i kontakt med klinikere som bekrefter at disse retningslinjene generelt fortsatt følges.

Helseøkonomi

Pristilbud

Almirall har 07.09.2022 etter prisforhandlinger tilbudt følgende priser på Ilumetri:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
087117	Ilumetri 100 mg. Ferdigfylt sprøyte (1 stk)	37 527,50 NOK	
549499	Ilumetri 200 mg. Ferdigfylt sprøyte (1 stk)	37 527,50 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP og 163 066 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med vedlikeholdsdosering på 100 mg hver 12. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Ilumetri er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

I preparatomtalen står det at hos pasienter med visse karakteristikk (f.eks. høy sykdomsbyrde, kroppsvekt ≥ 90 kg) kan 200 mg være mer effektivt. [REDACTED]

[REDACTED] Ferdigfylt sprøyte med Ilumetri 200 mg er per 13.09.2022 ikke markedsført i Norge. Almirall har imidlertid opplyst at sprøyte med 200 mg Ilumetri senest vil være markedsført i Norge 01.02.2023.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Ilumetri er kostnadseffektiv, kun om det har sammenlignbar effekt og sikkerhet som etanercept i behandling av plakkpsoriasis. Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at tildrakizumab har minst like god effekt som etanercept med hensyn til å redusere sykdomsaktivitet ved behandling av plakkpsoriasis, målt 12 og 28 uker etter oppstart av behandling. Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med Ilumetri, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at Ilumetri kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

LIS TNF/BIO anbudet

Tabellen under viser gjeldende anbefaling for psoriasis for LIS 2206a 2206b TNF BIO. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I tabellen under vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering

³ Psoriasis Area and Severity Index: et mål på alvorlighetsgraden av psoriasis. Resultater i en skår fra 0 (ingen sykdom) til 72 (maksimal sykdom). Skår ≥10 indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

⁴ Body Surface Area: Prosentandel av hudens overflate som er affisert av psoriasis. Skår ≥10 % indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

⁵ Dermatology Life Quality Index: Spørreskjema om hvordan pasienten opplever sykdommens innvirkning på helserelatert livskvalitet. Resultater i en skår fra 0 (ingen innvirkning) til 30 (ekstremt stor innvirkning). Skår ≥10 indikerer moderat-til-alvorlig sykdom

baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Legemiddelkostnader for pasienter med høy sykdomsbyrde som vil ha behov for dobbel dose av tildrakizumab (Ilumetri) er også vist.

Legemiddelkostnad (NOK) for Ilumetri (tildrakizumab) basert på tilbudspris 07.09.2022

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Tildrakizumab Ilumetri (100 mg)			
Tildrakizumab Ilumetri (200 mg)			

Legemiddelkostnader (NOK) for psoriasis basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrmoz			
Etanercept Erelzi (s.c. 50 mg)			
Etanercept Erelzi (s.c. 25 mg)			
Etanercept Erelzi (s.c. høydose)			
Infliksimab Zessly			
Brodalumab Kyntheum			
Iksekizumab Taltz			
Certolizumab Cimzia			
Risankizumab Skyrizi			
Sekukinumab Cosentyx			
Ustekinumab Stelara 45mg			
Ustekinumab Stelara 90mg			

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Ilumetri blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk i LIS 2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av tildrakizumab (Ilumetri) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Innført 10. april 2019

Skottland (SMC): Innført 12. august 2019. Begrenset til pasienter som ikke har respondert på, eller er aktuelle for systemisk behandling (inkludert ciklosporin, metotreksat, fototerapi).

England (NICE/NHS): Innført 17. april 2019. Begrenset til pasienter som har PASI og DLQI over 10, og som ikke har respondert på, eller er aktuelle for systemisk behandling (inkludert ciklosporin, metotreksat, fototerapi).

Vurdering fra fagdirektørene

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

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 60–80 % av alle tilfellene. Det anslås at psoriasis forekommer hos omtrent 2–3 % av befolkningen.

Tildrakizumab (Ilumetri) er en interleukin-23-hemmer (IL-23) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med Ilumetri, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at Ilumetri kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Med en behandlingskostnad på

[Redacted text]

Tildrakizumab (Ilumetri) vil inngå i anbud, og bruk i klinisk praksis vil avhenge av plassering i anbudet.

Fagdirektørene anbefaler at tildrakizumab (Ilumetri) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport [Tildrakizumab \(Ilumetri\) ID2017_102 - hurtig metodevurdering.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

ID2017_102: Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - revurdering - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.11.2017
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18.12.2017
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	29.04.2019
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	24.02.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.02.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	07.09.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	13.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	71 dager hvorav 53 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 18 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	13.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	
Beslutning tredje gang i Beslutningsforum for nye metoder	18.10.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 13.09.2022

ID2017_102: Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 28.02.2019 vedrørende tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Metodevurderingen tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Almirall. Legemiddelverket har vurdert at klinisk effekt og sikkerhet av Ilumetri er sammenlignbar med etanercept til behandling av plakkpsoriasis.

Beslutningsforum har i to tidligere møter (29.04.2019 og 24.02.2020) bestemt å ikke innføre Ilumetri til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis i spesialisthelsetjenesten. Sykehusinnkjøp mottok nytt pristilbud for legemidlet fra Almirall 07.09.2022.

Pristilbud

Almirall har 07.09.2022 etter prisforhandlinger tilbudt følgende priser på Ilumetri:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
087117	Ilumetri 100 mg. Ferdigfylt sprøyte (1 stk)	37 527,50 NOK	
549499	Ilumetri 200 mg. Ferdigfylt sprøyte (1 stk)	37 527,50 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 163 066 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med vedlikeholdsdosering på 100 mg hver 12. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Ilumetri er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

I preparatomtalen står det at hos pasienter med visse karakteristikker (f.eks. høy sykdomsbyrde, kroppsvekt ≥ 90 kg) kan 200 mg være mer effektivt. [REDACTED]

[REDACTED] Ferdigfylt sprøyte med Ilumetri 200



mg er per 13.09.2022 ikke markedsført i Norge. Almirall har imidlertid opplyst at sprøyte med 200 mg Ilumetri senest vil være markedsført i Norge 01.02.2023.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Ilumetri er kostnadseffektiv, kun om det har sammenlignbar effekt og sikkerhet som etanercept i behandling av plakkpsoriasis. Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med Ilumetri, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at Ilumetri kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Ilumetri er en interleukin-23-hemmer (IL-23) til subkutan injeksjon. Av legemidlene som er innført i dag og inngår i tabellen under, viser vi særlig til ustekinumab (Stelara) som er en IL-12/23-hemmer, også til subkutan injeksjon

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for psoriasis for LIS 2206a 2206b TNF BIO er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I tabellen under 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. Legemiddelkostnader for pasienter med høy sykdomsbyrde som vil ha behov for dobbel dose av Ilumetri er også vist.

Legemiddelkostnad (NOK) for Ilumetri (tildrakizumab) basert på tilbudspris 07.09.2022

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Tildrakizumab Ilumetri (100 mg)			
Tildrakizumab Ilumetri (200 mg)			

Legemiddelkostnader (NOK) for psoriasis basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz			
Etanercept Erelzi (s.c. 50 mg)			
Etanercept Erelzi (s.c. 25 mg)			
Etanercept Erelzi (s.c. høydose)			
Infliksimab Zessly			
Brodalumab Kyntheum			



Iksekizumab Taltz	
Certolizumab Cimzia	
Risankizumab Skyrizi	
Sekukinumab Cosentyx	
Ustekinumab Stelara 45mg	
Ustekinumab Stelara 90mg	

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Ilumetri blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk i LIS 2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av tildrakizumab (Ilumetri) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Innført 10. april 2019

Skottland (SMC): Innført 12. august 2019. Begrenset til pasienter som ikke har respondert på, eller er aktuelle for systemisk behandling (inkludert ciklosporin, metotreksat, fototerapi).

England (NICE/NHS): Innført 17. april 2019. Begrenset til pasienter som har PASI og DLQI over 10, og som ikke har respondert på, eller er aktuelle for systemisk behandling (inkludert ciklosporin, metotreksat, fototerapi).

Oppsummering

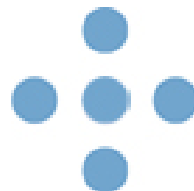
Med en behandlingskostnad på

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	Forrige negative beslutning i Beslutningsforum: 24.02.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	06.07	Dato satt til forrige nei i Beslutningsforum
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	07.09.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	71 dager hvorav 53 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 18 dager.	



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 141 – 2022 ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling – Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling – Revurdering.

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. Upadacitinib (Rinvoq) innføres til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

2. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi¹.

Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

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

Følgende startkriterier gjelder, og alle skal være oppfylt:

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

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) *Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) *Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder anbefales det å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

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

4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
5. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023 når nye avtaler trer i kraft.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

¹ [Microsoft Word - ANBEFALINGER V 3.0 Biologisk behandling og JAK hemmere AD 150921.docx \(legeforeningen.no\)](#)

Vedlegg: Notat angående *ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling – Revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 07.10.2022

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

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

ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling – Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) innføres til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi¹.

Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

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

Følgende startkriterier gjelder, og alle skal være oppfylt:

- 1) Krav til alvorlighet: EASI-skår over eller lik 21, POEM-skår ≥ 17 , og DLQI-skår ≥ 11 .
- 2) Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.

¹ [Microsoft Word - ANBEFALINGER V 3.0 Biologisk behandling og JAK hemmere AD 150921.docx \(legeforeningen.no\)](#)

- 3) Biologisk behandling eller JAK-hemmere kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.

Følgende stoppkriterier gjelder:

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

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

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

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023 når nye avtaler trer i kraft.

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

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 25.05.2022, der Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved bruk av upadacitinib sammenlignet med dupilumab i henhold til bestilling ID2021_085 og godkjent preparatomtale.

Det vises videre til beslutning i Beslutningsforum i [sak 092-2022](#) den 29.08.2022:

1. *Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.*
2. *Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til allerede tilgjengelige behandlingsalternativer.*

Sykehusinnkjøp har gjennomført nye forhandlinger med leverandøren og mottatt tilbud om en ny pris.

Det legges her frem en ny vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon siden forrige vurdering. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem, er en kronisk, fluktuerende hudsykdom. De fleste av pasientene debuterer med symptomer i det første leveåret, og 70 % av pasientene vil utvikle sykdommen før voksen alder. Det er anslått at mellom 2 og 10 % av voksne har atopisk dermatitt, og at 10 -20 % av disse har moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Sykdommen kjennetegnes av rød og inflammatorisk, ofte tykk og læraktig hud, sterk kløe, tørr hud med redusert evne til å holde på fuktighet og redusert barrierefunksjon. Sykdommen gir relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrrelser og smerter, og er ofte assosiert med andre allergiske lidelser og psykiatriske komorbiditeter.

Alvorlighet og prognosetap

Dette er en forenklet metodevurdering og Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på 9,6 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Dupilumab, baricitinib og abrocitinib er innført til behandling av alvorlig atopisk dermatitt, og det er ikke forventet at en innføring av upadacitinib vil føre til en økning i pasientantallet. I metodevurderingen av dupilumab for voksne og ungdom ≥ 12 år anslo Legemiddelverket at vel 1000 pasienter med atopisk dermatitt er aktuelle for behandling.

Behandling med upadacitinib (Rinvoq)

Den aktuelle indikasjonen er en indikasjonsutvidelse godkjent av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) 24.08.2021. Upadacitinib (Rinvoq) er tidligere godkjent for behandling ved revmatoid artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt.

Indikasjon aktuell for denne vurderingen

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom ≥ 12 år, som er kandidater for systemisk behandling. Upadacitinib kan brukes både med og uten topiske kortikosteroider.

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinaser (JAK). JAK formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktig blant annet i regulering av inflammasjon og immunrespons. En hemming av JAK vil bremse aktiveringen av intracellulære signalveier og redusere inflammasjonsprosessen.

Dosering

Voksne ≥ 18 år: Anbefalt dose er én depottablett à 15 mg eller én depottablett à 30 mg én gang daglig basert på pasientens tilstand. 30 mg kan være riktig ved høy sykdomsbyrde eller utilstrekkelig respons på 15 mg. Laveste effektive dose bør vurderes for vedlikeholdsbehandling.

Eldre ≥ 65 år: Anbefalt dose er én depottablett à 15 mg én gang daglig. Doser >15 mg anbefales ikke.

Ungdom 12- 17 år ≥ 30 kg: Anbefalt dose er én depottablett à 15 mg én gang daglig.

Seponering av upadacitinib bør vurderes hos pasienter som ikke har noen terapeutisk nytte etter 12 uker med behandling.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med upadacitinib er øvre luftveisinfeksjon, akne, herpes simplex, hodepine, økt kreatinfosfokinase, hoste, follikulitt, smerte i abdomen, kvalme, nøytropeni, pyreksi og influensa. De mest vanlige alvorlige bivirkningene er alvorlige infeksjoner.

For utfyllende informasjon om upadacitinib henvises det til preparatomtalen for Rinvoq.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger ingen [nasjonal retningslinje](#) for behandling av atopisk dermatitt utgitt av Helsedirektoratet. Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utformet veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, oppdatert i september 2021. Følgende krav til alvorlighetsgrad er anbefalt: Eczema Area Severity Index (EASI)-skår ≥ 21 og Patient-oriented eczema measure (POEM)-skår ≥ 17 og Dermatology Life Quality Index (DLQI)-skår ≥ 11 . Siden sykdommen ofte har et fluktuerende forløp, bør pasienten ha hatt alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder. Når det gjelder krav til tidligere gjennomført behandling sier anbefalingene at biologiske legemidler og JAK-hemmere kan brukes når behandlingsmål ikke er nådd eller effekten er kortvarig ved bruk av topikal behandling og/eller lysbehandling, og når minst én systemisk behandling er forsøkt i minst 3 måneder. Fuktighetsgivende

kremer og lokal anti-inflammatorisk behandling brukes i tillegg etter gjeldende retningslinjer. Ved manglende adekvat respons bør biologisk behandling stoppes etter 16 uker. Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 månedene anbefales det å stoppe behandlingen og gjenoppta behandlingen ved behov.

Effektdokumentasjon

Tre fase-III placebokontrollerte studier lå til grunn for den europeiske legemiddelmyndigheten EMA sin utstedelse av markedsføringstillatelse for upadacitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år, som er aktuelle for systemisk behandling. De tre fase III studiene var: to monoterapistudier (Measure Up 1 og Measure Up 2) og en studie med upadacitinib brukt i kombinasjon med topikale kortikosteroider (AD Up).

I tillegg har Abbvie levert data fra Heads Up studien som var en randomisert, dobbeltblindet fase IIIb studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av upadacitinib med dupilumab.

Abbvie har gjennomført et systematisk litteratursøk for å innhente studier til en nettverksmetaanalyse (NMA) for en indirekte sammenligning av upadacitinib med baricitinib. Legemiddelverket har ikke vurdert denne ettersom det foreligger en direkte sammenlignende studie mot en relevant komparator.

Measure Up 1 & 2

Measure Up 1 & 2 er to dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III studier hvor pasientene ble randomisert til å motta enten upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg i monoterapi eller placebo én gang daglig i 16 uker. Noen av effektmålene var forbedring i EASI, DLQI og POEM.

Forbedring i EASI score over 75 % etter 16 uker:

	Measure Up 1	Measure Up 2
Placebo	16 %	13 %
Upadacitinib 15 mg	70 %	60 %
Upadacitinib 30 mg	80 %	73 %

Forbedring i DLQI og POEM (livskvalitet) på ≥ 4 etter 16 uker:

Om lag 80 % av pasientene i 30 mg upadacitinib-armen og over 70 % i 15 mg upadacitinib-armen i Measure Up 1 & 2 fikk en forbedring i DLQI og POEM på ≥ 4 . For placebo-gruppen var andelen i underkant av 30 %. Begge upadacitinib-dosene viste overlegen (superior) effekt sammenlignet med placebo, og en doseavhengig effekt ble observert.

AD Up

AD Up er en dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III studie hvor pasientene ble randomisert til å motta enten upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg eller placebo én gang daglig i 16 uker i kombinasjon med topikale kortikosteroider.

Forbedring i EASI score over 75 % etter 16 uker:

	Ad Up
Placebo	26 %
Upadacitinib 15 mg	65 %
Upadacitinib 30 mg	77 %

Ifølge tilbakemelding fra kliniker i en tidligere metodevurdering for samme indikasjon, har behandling i kombinasjon med topikale kortikosteroider vært mest vanlig i norsk klinisk praksis. AD Up studien gjenspeiler et slikt behandlingsregime.

Heads Up

Heads Up er en kontrollert, dobbeltblindet, multisenter, internasjonal fase IIIb studie. Studien sammenligner effekten og sikkerheten til upadacitinib med dupilumab for behandling av voksne personer med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Bare dosering på 30 mg upadacitinib ble brukt i studien.

Forbedring i EASI score over 75 % etter 16 uker:

	Heads Up
Dupilumab	61%
Upadacitinib 30 mg	71%

Resultatene viser at upadacitinib 30 mg har signifikant bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. I denne perioden ser det ut til at mereffekten er størst i starten (4 uker), og deretter avtar noe. Relativ effekt mellom upadacitinib og dupilumab på lengre sikt er ikke kjent. I klinisk praksis vil både 15 mg og 30 mg upadacitinib være i bruk. Denne studien gir ikke svar på relativ effekt av upadacitinib 15 mg sammenlignet med dupilumab. En doseavhengig respons for upadacitinib ble observert i Measure Up 1 & 2. Livskvalitet (POEM og DLQI) ble ikke målt i studien. Klinikere har i tidligere metodevurderinger av atopisk dermatitt uttalt at effekten på livskvalitet er minst like viktig å vurdere, som reduksjon i EASI-score.

Det var noe høyere forekomst av bivirkninger i upadacitinib 30 mg-armen enn i dupilumab-armen i studien. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir mindre bivirkninger enn upadacitinib 30 mg.

Det vises til [metodevurderingen](#) fra side 13 for nærmere beskrivelse av studiene og resultatene.

Nytt pristilbud

Sykehusinnkjøp har 19.09.2022 mottatt et nytt pristilbud fra AbbVie som skal ligge til grunn for ny vurdering:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
040078	Rinvoq depottablett 15 mg (98)	33 571,20 NOK	
515626	Rinvoq depottablett 15 mg (28)	9 617,70 NOK	
409555	Rinvoq depottablett 30 mg (28)	19 199,10 NOK	

Med dosering 15 mg én gang daglig i henhold til SPC tilsvarer dette en årskostnad på med tilbudt LIS-AUP. Tilsvarende månedskostnad blir LIS-AUP.

I henhold til SPC kan 30 mg én gang daglig være riktig dose for pasienter med høy sykdomsbyrde, eller for pasienter med utilstrekkelig respons på 15 mg. Med pris av 19.09.2022 gir dette en årskostnad på og en månedskostnad LIS-AUP. Ved forrige vurdering var årskostnaden beregnet til og månedskostnad beregnet til

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderte i ID2021_085 i henhold til bestilling, kun relativ effekt og sikkerhet av upadacitinib vs dupilumab. Det er ikke utført beregning av kostnadseffektivitet.

TNF/BIO anbudet

Gjeldende avtaleperiode for anbudskonkurransen 2206b varer til 31.01.2023. Det er nylig utlyst en ny anbudskonkurranse, 2306b TNF BIO, med tilbudsfrist 28.10.2022. Upadacitinib (Rinvoq) er av spesialistgruppen i LIS ansett som faglig likeverdig alternativ til andre preparater med samme indikasjon og inngår i LIS TNF BIO anbudet, og Rinvoq kan tas i bruk ved atopisk dermatitt dersom kostnadene ikke er vesentlig høyere enn øvrige legemidler til samme indikasjon. Dupilumab injeksjon, baricitinib tabletter og abrocitinib tabletter er innført til bruk ved aktuell indikasjon.

I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av Rinvoq med nytt pristilbud sammenlignet med legemidler basert på anbudspris 2206b TNF BIO gjeldende fra 01.02.2022- 31.01.2023. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP oppdatert med grossistavanse gjeldende fra 01.01.2022.

Preparat	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
Rinvoq (upadacitinib) 15 mg depottabletter	
Rinvoq (upadacitinib) 30 mg depottabletter	

Preparat	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
Cibinqo (abrocitinib) tabletter [^]	
Dupixent (dupilumab) 200 mg ferdigfylt sprøyte/penn [#]	
Dupixent (dupilumab) 300 mg ferdigfylt sprøyte/penn [#]	
Olumiant (baricitinib) tabletter [^]	

[^]kun innført til pasienter ≥18 år. [#]innført til pasienter ≥6 år



Legemiddelverket har ikke vurdert hvor stor andel av pasientene som vil ha behov for henholdsvis dosering på 15 mg og 30 mg i norsk klinisk praksis. I henhold til SPC kan 30 mg være riktig dose for pasienter med høy sykdomsbyrde, samt for pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av 15 mg. Det er ikke kjent hvor stor andel av pasientene som ikke får tilstrekkelig effekt av den laveste dosen. Avhengig av hvilken vektning av forbruket som legges til grunn, blir legemiddelkostnadene for 2 års behandling som følger:

Fordeling 15 mg/ 30 mg upadacitinib	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
30/70	
50/50	
70/30	

Budsjettkonsekvenser

Det forventes at Rinvoq erstatter andre legemidler som er innført til aktuell indikasjon. Bruken vil være avhengig av plassering i LIS spesialistgruppe sine anbefalinger.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom upadacitinib blir besluttet innført i Beslutningsforum 18.10.2022, kan legemiddelet tas i bruk 01.02.2023 når nye avtaler trer i kraft.

Informasjon om refusjon av upadacitinib (Rinvoq) i andre land

Sverige: Rinvoq har subvention med særskilte vilkår². For atopisk dermatitt er dette: *Subventioneras endast för patienter med atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.*

Danmark: Metodevurdering pågår³

Skottland: Innført med begrensninger⁴: Upadacitinib er innført for behandling av moderat til alvorlig eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år, som er kandidater for systemisk behandling, med følgende begrensning: *«patients who have had an inadequate response to at least one conventional systemic immunosuppressant such as ciclosporin, or in whom such treatment is considered unsuitable».*

England: Rinvoq er inkludert i en [fullstendig metodevurdering](#) som inkluderer abrocitinib og tralokinumab. Beslutningen med start- og stoppkriterier ble publisert 03.08.2022:

Abrocitinib and upadacitinib are recommended as options for treating moderate to severe atopic dermatitis that is suitable for systemic treatment in adults and young people 12 years and over, only if:

- *the disease has not responded to at least 1 systemic immunosuppressant, or these are not suitable*
- *the companies provide abrocitinib and upadacitinib according to the commercial arrangement⁴*

Stop abrocitinib, upadacitinib or tralokinumab at 16 weeks if the atopic dermatitis has not responded adequately. An adequate response is:

- *at least a 50% reduction in the Eczema Area and Severity Index score (EASI 50) from when treatment started and*
- *at least a 4-point reduction in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) from when treatment started.*

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, forenklet metodevurderingen av 25.05.2022 utført av Legemiddelverket og prisnotat av 20.09.2022 fra Sykehusinnkjøp HF.

Det er anslått at mellom 2 og 10 % av voksne har atopisk dermatitt, hvorav 10-20 % har moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Sykdommen kjennetegnes av rød og inflammatorisk hud og sykdommen gir relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrrelser og smerter. Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering beregnet et absolutt prognosetap på 9,6 QALYs. Dupilumab, baricitinib og abrocitinib er innført til behandling av alvorlig atopisk dermatitt, og det er ikke forventet at en innføring av upadacitinib vil føre til økt antall pasienter.

Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved behandling med upadacitinib vs. dupilumab. Upadacitinib 30 mg daglig har i en direkte sammenlignende studie dokumentert bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. Studien gir ikke svar på relativ

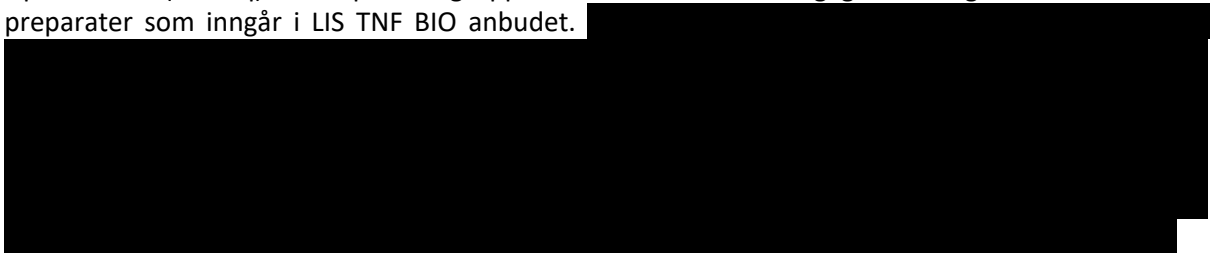
² <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20201009000044>

³ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/upadacitinib-rinvoq-atopisk-eksem>

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-full-smc2417/>

effekt av upadacitinib 15 mg daglig sammenlignet med dupilumab. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir noe mindre effekt enn upadacitinib 30 mg, men signifikant bedre enn placebo.

Upadacitinib (Rinvoq) er av spesialistgruppen i LIS ansett som et faglig likeverdig alternativ til andre preparater som inngår i LIS TNF BIO anbudet.



Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) innføres til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi¹.

Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

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

Følgende startkriterier gjelder, og alle skal være oppfylt:

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

Følgende stoppkriterier gjelder:

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

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

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

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023 når nye avtaler trer i kraft.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport [ID2021_085](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.06.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum	29.08.2022
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	n.a.
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	01.09.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.09.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	20 dager hvorav 19 dager i ytterligere prisopplysninger fra leverandør. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.
Nytt pristilbud oversendt RHFene til beslutning	21.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 20. september 2022

ID2021_085: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 25.05.2022, der Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved bruk av upadacitinib sammenlignet med dupilumab i henhold til bestilling ID2021_085 og godkjent preparatomtale.

Det vises dessuten til prisnotat datert 15. juni 2022 og til beslutning i Beslutningsforum 29.08.2022:

1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.
2. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til allerede tilgjengelige behandlingsalternativer.

Ved beslutning i Beslutningsforum 14.02.2022 ble et annet legemiddel, ID2021_053 abrocitinib (Cibinqo), innført til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne.

Upadacitinib (Rinvoq) er fra tidligere innført i spesialisthelsetjenesten for behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (ID2019_098), samt behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs (ID2020_080). Upadacitinib (Rinvoq) er ansett som faglig likeverdig alternativ til andre preparater og inngår i LIS TNF BIO anbudet.

Pristilbud

Det er etter avslag i Beslutningsforum 29.08.2022 mottatt et nytt pristilbud fra AbbVie. Abbvie har bekreftet 19.09.2022 at følgende pris skal ligge til grunn for ny beslutning:



Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
040078	Depottablett 15 mg (98)	33 571,20 NOK	
515626	Depottablett 15 mg (28)	9 617,70 NOK	
409555	Depottablett 30 mg (28)	19 199,10 NOK	

Med dosering 15 mg én gang daglig i hht. SPC tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Tilsvarende månedskostnad blir [redacted] LIS-AUP.

I hht. SPC kan 30 mg én gang daglig være riktig dose for pasienter med høy sykdomsbyrde, eller for pasienter med utilstrekkelig respons på 15 mg. Dette gir års- og månedskostnad på henholdsvis [redacted] og [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har, i henhold til bestilling, vurdert relativ effekt og sikkerhet av upadacitinib vs dupilumab, og det er ikke utført beregning av kostnadseffektivitet:

Upadacitinib 30 mg daglig har i en direkte sammenlignende studie vist bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. Studien gir imidlertid ikke svar på relativ effekt av upadacitinib 15 mg daglig sammenlignet med dupilumab. I klinisk praksis vil også upadacitinib 15 mg bli brukt i tråd med anbefalingene i preparatomtalen, men denne doseringen var ikke med i studien. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir noe mindre effekt enn upadacitinib 30 mg, men signifikant bedre effekt enn placebo.

Det var noe høyere forekomst av bivirkninger i upadacitinib 30 mg-armen enn i dupilumab-armen i studien. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir mindre bivirkninger enn upadacitinib 30 mg.

TNF/BIO anbudet

Gjeldende avtaleperiode for anbudskonkurransen 2206b varer til 31.01.20223. Det er nylig utlyst en ny anbudskonkurranse, 2306b TNF BIO, med tilbudsfrist 28.10.2022. Med bakgrunn i forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket kan Rinvoq tas i bruk til atopisk dermatitt dersom kostnadene ikke er vesentlig høyere enn øvrige legemidler til samme indikasjon. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av Rinvoq med nytt pristilbud sammenlignet med legemidler basert på anbudspris 2206b TNF BIO gjeldende fra 01.02.2022- 31.01.2023. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP oppdatert med grossistavanse gjeldende fra 01.01.2022.

Preparat	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
Rinvoq (upadacitinib) 15 mg depottabletter	
Rinvoq (upadacitinib) 30 mg depottabletter	

Preparat	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
Cibinqo (abrocitinib) tabletter [^]	
Dupixent (dupilumab) 200 mg ferdigfylt sprøyte/penn [#]	



Dupixent (dupilumab) 300 mg ferdigfylt sprøyte/penn #

Olumiant (baricitinib) tabletter^

^kun innført til pasienter ≥18 år. #innført til pasienter ≥6 år

Legemiddelverket har ikke vurdert hvor stor andel av pasientene som vil ha behov for hhv. 15 mg og 30 mg dosene i norsk klinisk praksis. I hht. SPC kan 30 mg dosen være riktig for pasienter med høy sykdomsbyrde, samt for pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av 15 mg dosen. Det er ikke kjent hvor stor andel av pasientene som ikke får tilstrekkelig effekt av den laveste dosen. Det er i imidlertid pasienter med *alvorlig* atopisk dermatitt som er aktuelle for behandling med disse legemidlene i norsk klinisk praksis, hvilket vil tilsa en høyere andel pasienter med høy sykdomsbyrde sammenlignet med studiegrunnlaget til Rinvoq. Avhengig av hvilken vektning av forbruket som legges til grunn, blir legemiddelkostnadene for 2 års behandling som følger:

Fordeling 15 mg/ 30 mg upadacitinib	Totalkostnad 2 år (LIS-AUP)
30/70	
50/50	
70/30	

Budsjettkonsekvenser

Det forventes at Rinvoq erstatter andre legemidler som er innført til aktuell indikasjon. Bruken vil være avhengig av plassering i LIS spesialistgruppe sine anbefalinger.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom upadacitinib blir besluttet innført i Beslutningsforum 18.10.2022, kan legemiddelet tas i bruk 01.02.2023 når nye avtaler trer i kraft.

Informasjon om refusjon av upadacitinib (Rinvoq) i andre land

Sverige: Rinvoq har subvention med særskilte vilkår¹. For atopisk dermatitt er dette: *Subventioneras endast för patienter med atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.*

Danmark: Metodevurdering pågår²

Skottland: Innført med begrensninger³: Upadacitinib er innført for behandling av moderat til alvorlig eksem hos voksne og ungdom ≥12 år, som er kandidater for systemisk behandling, med følgende begrensning: «*patients who have had an inadequate response to at least one conventional systemic immunosuppressant such as ciclosporin, or in whom such treatment is considered unsuitable*».

¹ <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20201009000044>

² <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/upadacitinib-rinvoq-atopisk-eksem>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-full-smc2417/>



England: Rinvoq er inkludert i en [fullstendig metodevurdering](#) som inkluderer abrocitinib og tralokinumab. Beslutningen med start- og stoppkriterier ble publisert 03.08.2022:

Abrocitinib and upadacitinib are recommended as options for treating moderate to severe atopic dermatitis that is suitable for systemic treatment in adults and young people 12 years and over, only if:

- the disease has not responded to at least 1 systemic immunosuppressant, or these are not suitable*
- the companies provide abrocitinib and upadacitinib according to the commercial arrangement⁴*

Stop abrocitinib, upadacitinib or tralokinumab at 16 weeks if the atopic dermatitis has not responded adequately. An adequate response is:

- at least a 50% reduction in the Eczema Area and Severity Index score (EASI 50) from when treatment started and*
- at least a 4-point reduction in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) from when treatment started.*

Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved behandling med upadacitinib vs. dupilumab. Upadacitinib 30 mg daglig har i en direkte sammenlignende studie vist bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. Med tilbudt pris er legemiddelkostnadene for Rinvoq, [REDACTED]

[REDACTED] Det er usikkert hvor stor andel av pasientene som vil ha behov for 30 mg dosering. Høyere dosering gjør behandling med upadacitinib mer kostbart. I norsk klinisk praksis forventes de aktuelle pasientene å ha en høyere sykdomsbyrde enn pasientene som er inkludert i de kliniske studiene.

Dersom Beslutningsforum beslutter å innføre Rinvoq til alvorlig atopisk eksem, kan legemiddelet tas i bruk fra neste avtaleperiode med planlagt start 01.02.2023.

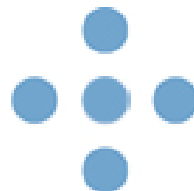
Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

⁴ [Avtalene](#) er basert på flat rabatt.



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n.a.	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	01.09.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	16.09.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	20 dager hvorav 19 dager i ytterligere prisopplysninger fra leverandør. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 142- 2022 ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon – Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon – Revurdering*.

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. Esketamin (Spravato) innføres ikke til bruk ved behandlingsresistent depresjon.
2. Det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen på legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon – Revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 11.10.2022

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_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon – Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at esketamin (Spravato) ikke innføres til bruk ved behandlingsresistent depresjon.

Det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen på legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Det vises til [metodevurdering](#) datert 16.11.2020 utført av Legemiddelverket, der Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av esketamin i henhold til bestilling *ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

Det vises videre til at Legemiddelverket i metodevurderingsrapporten innledningsvis gjør oppmerksom på følgende vurdering av metodevurderingen:

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse. Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som

vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse heller enn ikke å presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere enn vanligvis akseptert usikkerhet i resultatene. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet. På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenhengen med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.

Beslutningsforum besluttet i møte den 26.04.2021 ikke å innføre esketamin med begrunnelse at det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen er for høy. Etter nye prisforhandlinger ble saken fremmet på nytt i Beslutningsforum den 25.10.2021. Beslutningsforum fattet følgende beslutning i [sak 140 2021](#).

- 1. Esketamin (Spravato) innføres ikke til bruk ved behandlingsresistent depresjon.*
- 2. Beslutningsforum for nye metoder ser det som viktig å ta i bruk nye medikamenter til denne pasientgruppen, men det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen er for høy.*
- 3. Fagdirektørene går i dialog med fagmiljøene for å få innspill om klinisk nytte og bruksområde.*

Etter dialog med fagmiljøene, fattet det Interregionalt Fagdirektørmøte den 23.06.2022, følgende beslutning:

- Fagdirektørene ser at det kan være nyttig behandling, men det er dårlig dokumentasjon for klinisk nytte, og prisen er høy. Det er ikke mulig å identifisere subgrupper som kan ha større nytte av behandling med esketamin enn totalpopulasjonen.*
- Behandling med esketamin vurderes på nytt når ytterligere dokumentasjon på nytten av behandlingen og/eller nytt pristilbud foreligger.*
- Fagdirektørene er positive til et evt. initiativ til en klinisk studie der det sammenlignes med intravenøs ketamin-behandling. Det forberedes en sak til møte 29. august.*

Det er opprettet dialog med fagmiljøene for å diskutere muligheten for en klinisk studie.

Janssen Cilag har 01.08.2022 gitt et nytt pristilbud som gir grunnlag for ny vurdering i Beslutningsforum.

Det legges her frem en ny vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon siden forrige vurdering.

Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen og [sak 140 2021](#)

Om sykdommen

Depresjon kjennetegnes av senket sinnssstemning, mindre glede eller interesse og energi enn normalt. Det er ulike grader av depresjon. I denne metodevurderingen vurderes en subpopulasjon av pasienter med behandlingsresistent moderat til alvorlig depresjon, dvs. pasientene har prøvd minst to typer antidepressive legemidler av forskjellig legemiddelklasse i egnet dose og varighet, uten tilfredsstillende respons.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY. Beregningene må anses som eksplorative analyser og må tolkes med varsomhet.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har anslått at om lag 2800 (920-4700) pasienter vil være aktuelle for behandling med Spravato hvert år i Norge. Anslaget er svært usikkert og Legemiddelverket har derfor valgt å presentere pasientgrunnlaget som et intervall.

Behandling med Spravato neseppray

Indikasjon

Esketamin, i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, er indisert til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden.

Virkningsmekanisme

Esketamin er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren. Esketamin gir en forbigående økning i glutamatfrisetting som medfører økning i stimulering av α -amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoksazolpropionsyrereseptoren (AMPA), og påfølgende økning av nevrotrop signaldannelse som kan bidra til gjenoppretting av synaptisk funksjon i hjerneregionene som er involvert i reguleringen av humør og emosjonell atferd. Gjenoppretting av dopaminerg neurotransmisjon i hjerneregioner som er involvert i belønning og motivasjon, og redusert stimulering av hjerneregioner som er involvert i manglende evne til å føle glede og lyst, kan bidra til den raske responsen.

Esketamin er S-enantiomeren av racemisk ketamin, og er klassifisert som et A-preparat.

Dosering

Spravato er en neseppray. En neseppraybeholder leverer totalt 28 mg esketamin. Anbefalt dosering er i intervallet 28 mg til 84 mg for pasienter over 65 år og i intervallet 56 mg til 84 mg for pasienter under 65 år. Dosering i uke 1-4 er 28 mg, 56 mg eller 84 mg to ganger i uken, i uke 5-8 reduseres doseringen til én gang pr uke og fra uke 9 doseres Spravato én gang pr uke eller én gang annenhver uke.

Beslutning om å forskrive denne behandlingen skal tas av en psykiater. Esketamin er tiltenkt å administreres av pasienten selv, under direkte tilsyn av helsepersonell. En behandlingsrunde består av nasal administrasjon av esketamin og en påfølgende observasjonsperiode. Observasjon både under og etter administrasjon av esketamin skal foregå i tilrettelagte kliniske fasiliteter. Etter bedring på depressive symptomer anbefales behandling i minst 6 måneder. På grunn av fare for misbruk og komplikasjoner ved behandlingen, skal esketamin gis under tilsyn av helsepersonell.

Bivirkninger

De vanligste observerte bivirkningene hos pasienter behandlet med esketamin var svimmelhet (30 %), kvalme (27 %), dissosiasjon (26 %), hodepine (24 %), somnolens (18 %), vertigo (18%) og dysgeusi (17 %). I en studie av misbrukspotensial ga esketamin og ketamin signifikant større skår enn placebo ved subjektiv gradering av "drug liking" og for andre mål for subjektive legemiddeleffekter.

Ketamin, den racemiske blandingen av arketamin (R-ketamin) og esketamin (S-ketamin), er et legemiddel med rapportert misbruk. Ifølge Janssen-Cilag minimeres potensialet for misbruk, feilbruk og avvikende bruk av esketamin neseppray som følge av at administrasjon finner sted under tilsyn av helsepersonell. Ifølge EPAR har esketamin samme misbrukspotentiale som ketamin.

For mer detaljert informasjon om behandling og sikkerhet av esketamin nesespray henvises det til preparatomtalen for Spravato.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Helsedirektoratet har publisert [nasjonale retningslinjer](#) for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten, oppdatert juni 2022. Valg av antidepressiver bør gjøres i samråd med og tilpasses den enkelte pasient med hensyn på effekt og sikkerhet. Det finnes en rekke antidepressiver å velge mellom. For pasienter med behandlingsresistent depresjon, bør man prøve en kombinasjon av flere antidepressiver og strukturert psykologisk behandling.

Siden behandling med esketamin nesespray skal gis i kombinasjon med ett SSRI eller ett SNRI, vil den i praksis fortrenge et annet legemiddel som normalt ville blitt gitt som kombinasjonsbehandling med et SSRI eller SNRI. Legemiddelverket antar at strukturell psykologisk behandling vil være like aktuell for pasienter som mottar kombinasjonsbehandling med esketamin nesespray.

Effektdokumentasjon

Det vises til [sak 045-2021](#) for beskrivelse av effektdokumentasjonen.

Legemiddelverket oppsummerte effektdokumentasjonen i sak 045-2021 på følgende måte:

Legemiddelverket er usikker på i hvilken grad effekten av Spravato, som vist i de kliniske studiene, er representative for norsk klinisk praksis. Flere av eksklusjonskriteriene i studiene er vanlige komorbiditeter hos pasienter med depresjon. Det er derfor stor sannsynlighet for at pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene. Orale antidepressiva i de innsendte kliniske TRANSFORM- og SUSTAIN-studiene var enten sertralin, escitalopram, venlafaksin eller duloksetin (i tillegg til placebo). I tillegg kunne pasienter få psykoterapi, men det er ikke klart hvor mange som gjorde det. I norsk klinisk praksis brukes ikke duloksetin. I tillegg brukes en kombinasjon av flere legemidler, strukturert psykologisk behandling samt elektrokonvulsiv behandling (ECT). Legemiddelverket gjør oppmerksom på at effekten av dagens behandling i norsk klinisk praksis sannsynligvis er bedre enn den som ligger til grunn i modellen/studiene, noe som i seg selv kan gi en for stor mereffekt av Spravato sammenliknet med dagens behandling i Norge.

Nytt pristilbud

Janssen-Cilag har 01.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
432424	Spravato nesespray 28 mg 1 x 0,2 ml	2 643,70 NOK	
541206	Spravato nesespray 28 mg 2 x 0,2 ml	5 227,40 NOK	
459285	Spravato nesespray 28 mg 3 x 0,2 ml	7 811,10 NOK	

Anbefalt dosering i SPC skiller mellom dosering for voksne < 65 år og voksne ≥ 65 år med behandlingsresistent klinisk depresjon. I vedlikeholdsfasen er anbefalt dosering i intervallet 28 mg til 84 mg for pasienter over 65 år og i intervallet 56 mg til 84 mg for pasienter under 65 år. Det anbefales at dosen pasienten får i slutten av induksjonsfasen opprettholdes i vedlikeholdsfasen.

Nytt pristilbud av 01.08.2022, gir en årskostnad per pasient for voksne < 65 år i intervallet [redacted] LIS-AUP, og 177 732-434 838 NOK med maksimal AUP, avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. For voksne ≥ 65 år tilsvarer dette en årskostnad per pasient i intervallet [redacted] LIS-AUP, og 89 886 - 429 671 NOK med maksimal AUP, avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen.

Månedskostnad for esketamin (Spravato) for voksne < 65 år er om lag [redacted] LIS-AUP, og for voksne ≥ 65 år [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderte i metodevurderingen at det er meget stor usikkerheten knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen, og Legemiddelverket fant dermed ikke grunnlag for å utarbeide en egen helseøkonomisk hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vurderes som mest sannsynlig. Legemiddelverket presenterte derfor kun resultater fra en eksplorativ analyse. I den eksplorative analysen, ble merkostnad for behandling med Spravato i tillegg til orale antidepressiva sammenlignet med orale antidepressiva alene. Det er stor usikkerhet knyttet til langtidseffektene av behandling med esketamin, og om den kliniske effekten som er vist i studiene er representativ for norsk klinisk praksis. Det er også stor usikkerhet knyttet til følgende momenter:

- Ressursbruk relatert til helsetjenestekostnader
- Ressursbruk relatert til administrasjon og overvåkning av behandling med esketamin
- Antall pasienter som kan behandles med esketamin samtidig
- Behandlingslengde med esketamin i klinisk praksis
- Nyttevekter i den helseøkonomiske modellen
- Alvorlighetsberegningene
- Budsjettkonsekvenser

Endringer i disse parameterene trekker kostnad per QALY i den eksplorative analysen i forskjellig retninger, og Legemiddelverket vil ikke spekulere i sannsynligheten for om den totale effekten av disse usikkerhetsmomentene vil øke eller redusere kostnad per QALY i Legemiddelverkets analyse.

Legemiddelverket har oppdatert sin eksplorative analyse med tilbudspris mottatt 01.08.2022.

Tabellen under viser merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår med maksimal pris, tilbudspris per 31.08.2021 og tilbudspris per 01.08.2022:

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)	Maksimal AUP uten mva	Avtalepris mottatt 31.08.2021	Avtalepris Mottatt 01.08.2022
Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) (inkl administrasjonskostnader, reise- og tidskostnader)			

Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen behandlet med orale antidepressiva har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY.

Budsjettkonsekvenser

Tabellen under viser de totale budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten (legemiddelkostnader, administrasjonskostnader med esketamin, og øvrige helsetjeneste-kostnader). Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Legemiddelverket har vurdert at om lag 2 800 (920 - 4 700) pasienter er antatt å være aktuelle for behandling med esketamin (Spravato) hvert år i Norge. Legemiddelverket skriver videre at anslaget er meget usikkert I tillegg er enkelte av enhetskostnadene som inngår i budsjettberegningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

Pris	Budsjettkonsekvenser (920 – 4 700 pasienter)
Maks AUP inkl. mva.	465 millioner NOK (150-780 millioner NOK)
Avtalepris mottatt 31.08.2021 inkl. mva	
Avtalepris mottatt 01.08.2022 inkl. mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Beslutningsforum den 18.10.2022 beslutter at esketamin (Spravato) kan innføres til aktuell indikasjon, kan legemidlet forskrives fra 15.11.2022, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Annen informasjon

Esketamin (Spravato) er S-enantiomeren av ketamin. Ketamin benyttes off-label som behandling ved behandlingsresistent depresjon. I Bestillerforum ble det i sak 050-2022 behandlet et forslag om metodevurdering på ketamin til bruk ved behandlingsresistent depresjon. Forslaget var sendt inn av DPS nordre Østfold som foreløpig er den eneste offentlige institusjon som tilbyr behandling med Ketamin. Både Helse Vest og Helse Sørøst ga innspill til forlaget om at dette er en metode det er klinisk behov for. Helse Sørøst skriver: "Etter vår mening er det behov for større studier med hensyn på effekt/bivirkning, både på kort og lang sikt". Helse Midt-Norge og Helse Nord ga ingen kommentarer til forslaget.

Bestillerforum bestilte i sak 050-2022 en kartlegging av tilgjengelig dokumentasjon for behandling med ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker. Kartleggingen viste at det pågår studier for å innhente dokumentasjon, men foreløpig ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å gjennomføre en metodevurdering. Bestillerforum besluttet derfor i sitt møte den 29.08.2022 ikke å gi oppdrag om en nasjonal metodevurdering, og at saken tas opp til ny vurdering i Bestillerforum når det foreligger mer dokumentasjon.

Det er i saksutredningen avholdt møter med klinikere for å diskutere om det kan være aktuelt å benytte esketamin til noen subgrupper. Klinikene var tydelige på at det ikke peker seg ut aktuelle subgrupper som kan ha større nytte av behandling med esketamin, enn totalpopulasjonen. Klinikene var godt kjent med bruk av både esketamin og ketamin.

Informasjon om refusjon av esketamin (Spravato) i andre land

Sverige: [Revurdert, metoden er innført 30.06.2021. NT-rådets anbefaling er](#)

- att Spravato i kombination med antidepressiva kan användas vid terapiresistent förstagångs (F32.2) eller recidiverande (F33.2) svår depression när andra behandlingsmöjligheter är uttömda. Detta innebär i normalfallet att patienten bör ha prövat minst fyra behandlingsalternativ mot sin depression innan Spravato prövas.
- att i särskilda fall och efter särskilt övertvägande använda Spravato som akut korttidsbehandling tillsammans med oral antidepressiv behandling vid svår depression där det föreligger en psykiatrisk nödsituation och där annan effektiv eller välbeprövad behandling i sådana situationer inte bedöms lämplig.
- att i övrigt inte använda Spravato.
- att effekten och biverkningar av behandlingen ska utvärderas kontinuerligt med både klinisk bedömning och skattningar (MADRS eller annan beprövad depressionsskattningsskala, samt funktionsskattningsskala). Vid utebliven eller otillräcklig effekt 4–6 veckor efter insättning ska Spravato sättas ut.

Danmark: [Revurdert, metoden er ikke innført 23.02.2022](#)

Medisinrådet anbefaler ikke esketamin i kombination med lægemidler af typen SSRI eller SNRI til voksne patienter med behandlingsresistent depression.

Medisinrådet har vurderet esketamin i kombination med SSRI eller SNRI til to patientgrupper med varierende grad af behandlingsresistent depression. For begge grupper er der usikkerhed forbundet med vurderingen af esketamins effekt, fordi der ikke er komparative data for mere end 4 ugers behandling. Særligt for patienter med større grad af behandlingsresistent depression målt ved MSM-værdi ≥ 9 er data yderst sparsomme, også for de første 4 uger af behandlingen.

For begge patientpopulationer er der hyppige bivirkninger, herunder især neuropsykiatriske bivirkninger. Medicinrådet er derudover bekymret for lægemidlets misbrugspotentiale.

Desuden vurderer Medicinrådet, at esketamin ikke er et relevant behandlingsvalg for voksne patienter, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva. Det skyldes, at depression i dansk klinisk praksis ikke bliver vurderet behandlingsresistent efter tidligere behandling med blot to antidepressiva.

Skottland (SMC): [Metoden er innført 07.09.2020](#)

Esketamine (Spravato®) is accepted for use within NHSScotland. [...] In combination with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), for adults with treatment-resistant Major Depressive Disorder, who have not responded to at least two different treatments with antidepressants in the current moderate to severe depressive episode.

England (NICE/NHS): [Metoden er ikke innført 18.02.2020](#)

A nasal spray for treatment-resistant depression has not been recommended by NICE because of uncertainties over its clinical and cost effectiveness.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Esketamin er S-enantiomeren av racemisk ketamin, og er klassifisert som et A-preparat. Det anses å være et misbrukspotensiale ved bruk av Spravato, selv om administrasjon under overvåking bidrar til å redusere denne.

Legemiddelverket er usikker på i hvilken grad effekten av Spravato, som vist i de kliniske studiene, er representative for norsk klinisk praksis. Flere av eksklusjonskriteriene i studiene er vanlige komorbiditeter hos pasienter med depresjon. Det er derfor stor sannsynlighet for at pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene. Orale antidepressiva i de innsendte kliniske TRANSFORM- og SUSTAIN-studiene var enten sertraline, escitalopram, venlafaksin eller duloksetin (i tillegg til placebo). I tillegg kunne pasienter få psykoterapi, men det er ikke klart hvor mange som gjorde det. I Norge brukes en kombinasjon av flere legemidler, strukturert psykologisk behandling samt elektrokonvulsiv behandling (ECT). Legemiddelverket gjør oppmerksom på at effekten av dagens behandling i norsk klinisk praksis sannsynligvis er bedre enn den som ligger til grunn i modellen/studiene, noe som i seg selv kan gi en for stor mereeffekt av Spravato sammenliknet med dagens behandling i Norge.

Det er stor usikkerhet knyttet til den beregnede eksplorative IKER og alvorlighetsberegningene som Legemiddelverket har presentert. Dette skyldes at det er meget stor usikkerhet ved en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen behandlet med orale antidepressiva har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY. [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at esketamin (Spravato) ikke innføres til bruk ved behandlingsresistent depresjon. Det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen på legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport [ID2019 116](#)

ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.11.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.01.2020
Beslutning første gang i Beslutningsforum	26.04.2022
Beslutning andre gang i Beslutningsforum	25.10.2021
SI mottatt dokumentasjon fra interregionalt fagdirektørmøte	23.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	01.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	05.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	36 dager hvorav 30 dager i påvente av analyse fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.
Prisnotat oversendt RHF fra Sykehusinnkjøp	06.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 06. september 2022

ID2019_116: Esketamin (Spravato) ved behandlingsresistent depresjon

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering datert 16.11.2020 utført av Statens Legemiddelverk. I metodevurderingen sammenlignes behandling med esketamin (Spravato) nesespray i tillegg til orale antidepressiva med orale antidepressiva alene.

Det vises til beslutning i Beslutningsforum 25.10.2021, etter at Janssen-Cilag 31.08.2021 leverte pristilbud på esketamin (Spravato) i andre omgang:

Esketamin (Spravato) innføres ikke til bruk ved behandlingsresistent depresjon.

1. Beslutningsforum for nye metoder ser det som viktig å ta i bruk nye medikamenter til denne pasientgruppen men det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen er for høy.
2. Fagdirektørene går i dialog med fagmiljøene for å få innspill om klinisk nytte og bruksområde.

Med bakgrunn i pkt 2. over, vises det deretter til beslutning i Interregionalt Fagdirektørmøte 23.06.2022:

- *Fagdirektørene ser at det kan være nyttig behandling, men det er dårlig dokumentasjon for klinisk nytte, og prisen er høy. Det er ikke mulig å identifisere subgrupper som kan ha større nytte av behandling med esketamin enn totalpopulasjonen.*
- *Behandling med esketamin vurderes på nytt når ytterligere dokumentasjon på nytten av behandlingen og/eller nytt pristilbud foreligger.*
- *Fagdirektørene er positive til et evt. initiativ til en klinisk studie der det sammenlignes med intravenøs ketamin-behandling. Det forberedes en sak til møte 29. august.*



Janssen Cilag har inngitt et nytt pristilbud 01.08.2022, som gir grunnlag for ny vurdering i Beslutningsforum.

Pristilbud

Janssen-Cilag har 01.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
432424	Spravato nes spray 28 mg 1 x 0,2 ml	2 643,70 NOK	
541206	Spravato nes spray 28 mg 2 x 0,2 ml	5 227,40 NOK	
459285	Spravato nes spray 28 mg 3 x 0,2 ml	7 811,10 NOK	

Anbefalt dosering i SPC skiller mellom dosering for voksne < 65 år og voksne ≥ 65 år med behandlingsresistent klinisk depresjon. Det anbefales at dosen pasienten får i slutten av induksjonsfasen opprettholdes i vedlikeholdsfasen.

Med nytt pristilbud tilsvarer dette en årskostnad for voksne < 65 år på om lag [redacted] LIS-AUP, og 177 732-434 838 NOK med maks AUP, avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. For voksne ≥ 65 år tilsvarer dette en årskostnad på om lag [redacted] LIS-AUP, og 89 886-429 671 NOK med maks AUP, avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen.

Månedskostnad for esketamin (Spravato) for voksne < 65 år er om lag [redacted] LIS-AUP, og voksne ≥ 65 år [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har oppdatert sin eksplorative analyse med tilbudspris mottatt 01.08.2022. I Legemiddelverkets eksplorative analyse er kostnadseffektiviteten beregnet til:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	740 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 01.08.2022 uten mva hvor reise- og tidskostnader er ekskludert	
Avtalepris mottatt 01.08.2022 uten mva hvor reise- og tidskostnader er inkludert	

Til sammenligning var tilsvarende IKER hhv [redacted] ved tilbudet mottatt 31.08.2021. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen behandlet med orale AD har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY.



[Redacted text block]

SLV skriver i sin oppsummering av metodevurderingen:

Legemiddelverket mener det er meget stor usikkerhet knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen. På bakgrunn av dette er Legemiddelverket i tvil om den helseøkonomiske analysen er egnet som beslutningsgrunnlag for om esketamin bør innføres som behandling i spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har likevel valgt å presentere resultater fra en kostnad per QALY analyse men understreker at analysen må anses som en eksplorativ analyse og at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har vurdert at om lag 2 800 (920-4 700) pasienter er antatt å være aktuelle for behandling med esketamin (Spravato) hvert år i Norge. Legemiddelverket skriver: *Anslaget er meget usikkert og*

Legemiddelverket har derfor valgt å også presentere pasientgrunnlaget som et intervall.

På grunn av store usikkerheter har Legemiddelverket ikke oppdatert analyse for budsjettkonsekvens med nytt pristilbud. Tabellen under er hentet fra forrige prisnotat:

Pris	Budsjettkonsekvenser (920 – 4 700 pasienter)
Maks AUP inkl. mva.	465 mill. NOK (150-780 mill. NOK)
Avtalepris mottatt 31.08.2021 inkl. mva	[Redacted]

Legemiddelverket skriver følgende:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Spravato til behandling av behandlingsresistent depresjon vil være om lag 465 (150-780) millioner NOK per år i år fem når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva. De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten er beregnet til ca. 630 (205-1 050) millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. I tillegg er enkelte av enhetskostnadene som inngår budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

Basert på forrige pristilbud (31.08.2021) er de totale budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten (inkludert legemiddelutgifter og administrasjonskostnader med esketamin (Spravato), samt helsetjenestekostnader) [Redacted] Med pristilbudet av 01.08.2022 blir budsjettkonsekvensene [Redacted]



Janssen trekker også fram at det er usikkerhet rundt budsjettkonsekvensene og framhever spesielt i sitt pristilbud at administrasjonskostnaden også utgjør en vesentlig del av budsjettkonsekvensen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Esketamin (Spravato) er S-enantiomeren av ketamin ((racemisk blanding av arketamin (R-ketamin) og esketamin (S-ketamin)). Det ble 21.03.2022 også bestilt en metodevurdering fra FHI for ketamin for en tilsvarende indikasjon (ID2022_018). Imidlertid ble det besluttet i Beslutningsforum i møte 29.08.2022:

Det er for tidlig å gjennomføre en metodevurdering nå. Studier for å innhente dokumentasjon pågår. Litteratursøket til en fullstendig metodevurdering bør gjennomføres senere, forslagsvis i starten av 2024 slik det ser ut nå. Folkehelseinstituttet anbefaler å avvente med å ta stilling til et eventuelt oppdrag om en metodevurdering.

[...] Bestillerforum for nye metoder utkvitterer kartleggingen med oppdragsnummer ID2022_018, og gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering. Saken kan tas opp til ny vurdering i Bestillerforum når det foreligger mer dokumentasjon.

Dersom det besluttet på møte i Beslutningsforum 18.10.2022 at esketamin (Spravato) kan innføres til aktuell indikasjon, kan legemidlet forskrives fra 15.11.2022, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av esketamin (Spravato) i andre land

Sverige: [Revurdert, metoden er innført 30.06.2021. NT-rådets anbefaling er](#)

- att Spravato i kombination med antidepressiva kan användas vid terapieresistent förstagångs (F32.2) eller recidiverande (F33.2) svår depression när andra behandlingsmöjligheter är uttömda. Detta innebär i normalfallet att patienten bör ha prövat minst fyra behandlingsalternativ mot sin depression innan Spravato prövas.
- att i särskilda fall och efter särskilt övervägande använda Spravato som akut korttidsbehandling tillsammans med oral antidepressiv behandling vid svår depression där det föreligger en psykiatrisk nödsituation och där annan effektiv eller välbeprövad behandling i sådana situationer inte bedöms lämplig.
- att i övrigt inte använda Spravato.
- att effekten och biverkningar av behandlingen ska utvärderas kontinuerligt med både klinisk bedömning och skattningar (MADRS eller annan beprövad depressionsskattningsskala, samt funktionsskattningsskala). Vid utebliven eller otillräcklig effekt 4–6 veckor efter insättning ska Spravato sättas ut.

Danmark: [Revurdert, metoden er ikke innført 23.02.2022](#)

Medicinrådet anbefaler ikke esketamin i kombination med lægemidler af typen SSRI eller SNRI til voksne patienter med behandlingsresistent depression.

Skottland (SMC): [Metoden er innført 07.09.2020](#)

Esketamine (Spravato®) is accepted for use within NHSScotland. [...] In combination with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), for adults with treatment-resistant Major Depressive Disorder, who have not



responded to at least two different treatments with antidepressants in the current moderate to severe depressive episode.

England (NICE/NHS): [Metoden er ikke innført 18.02.2020](#)

A nasal spray for treatment-resistant depression has not been recommended by NICE because of uncertainties over its clinical and cost effectiveness.

Oppsummering

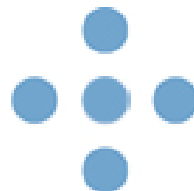
Det er betydelig usikkerhet knyttet til den eksplorative IKER og alvorlighetsberegningene som Legemiddelverket har presentert. Dette skyldes at det er meget stor usikkerhet knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen, og Legemiddelverket har derfor kun presentert eksplorative analyser.

Dersom esketamin (Spravato) besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.10.2022, kan legemidlet tas i bruk fra 15.11.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n.a.	Interregionalt fagdirektørmøte: 23.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	01.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	05.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	36 dager hvorav 30 dager i påvente av analyse fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 143 – 2022 ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon – søknad om MT trukket

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon – søknad om MT trukket.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

1. Bestillerforum for nye metoder har avbestilt oppdraget på ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon da firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse til EMA.
2. Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 skal ikke tas i bruk.
3. Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum for nye metoder og nettsidene til Nye metoder oppdateres.

Oslo, 11.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Saksnotat til Bestillerforum for nye metoder sitt møte 26.09.2022 angående
*ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller
metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon – søknad om
MT trukket.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 05.10.2022

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

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

ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon – Søknad om MT trukket

Anbefaling/konklusjon fra fagdirektørene

Bestillerforum for nye metoder har avbestilt oppdraget på ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon da firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse til EMA.

Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 skal ikke tas i bruk.

Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum for nye metoder og nettsidene til Nye metoder oppdateres.

Bakgrunn

Det er bestilt en forenklet metodevurdering og et prisnotat *for ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.*

Det vises til Bestillerforum som i sak 009-2022, den 17.01.2022, gjorde følgende beslutning: *En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Prinotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Oppdraget avbestilles fordi firma den 20.07.2022 har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse til det europeiske legemiddelverket (EMA) for den indikasjon som omfattes av metoden med ID2022_008. Markedsføringstillatelse er hovedregelen for beslutning i Nye metoder. Når søknad om markedsføringstillatelse ikke er innvilget av EMA for aktuell indikasjon, medfører det at bestillingen avbestilles.

Det vises til brev fra firma på EMA sine sider:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-exkivity_en.pdf

Saken ble lagt frem for Bestillerforum den 26.09.2022 som fattet følgende beslutning i sak 164-2022: *Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Saken oversendes til de regionale helseforetakene.*

Vedlegg og lenker:

1. Notat fra sekretariatet for nye metoder til Bestillerforum sitt møte 26092022

Saksnummer: 164-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	30.08.2022

Oppdrag: ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Søknad om markedsføringstillatelse trukket.**Hva saken omhandler i korte trekk**

Firma har 20.07.2022 trukket sin søknad om markedsføringstillatelse til det europeiske legemiddelverket (EMA) for den indikasjon som omfattes av metoden med ID2022_008. Firma henvender seg på e-post til Sekretariatet for Nye metoder den 30. august og ber om at oppdraget avbestilles.

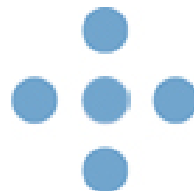
Firma vil komme tilbake på et senere tidspunkt med eventuelle ny(e) indikasjon(er).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 17.01.2022 (sak 009-22):

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Forslag til Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget.



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 144-2022 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 10. oktober 2022. 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 10. oktober 2022 tas til orientering.

Oslo, 11. oktober 2022

Inger Cathrine Bryne
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	Dato for beslutning	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000		Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill		Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000		Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000		Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill		Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000		Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000		Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)		Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA		Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000		Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill		Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill		Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000		Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill		Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
Ferdigstilt 2015							
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000		Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000		Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000		Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000		Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA		Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000		Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000		Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000		Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000		Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakreft 1. linje	810 000		Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000		Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000		Ja
Ferdigstilt 2016							
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja

	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA		Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill		Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000		Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000		Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA		Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,74 mill	14.02.2022	JA
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA		Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill		Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill		Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir		Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill		Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA		Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA		Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Epclusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000		Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA		Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill		Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA		Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose		23.05.2022	JA
Ferdigstilt 2017							
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA		Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111		Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866		Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940		Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA		Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000		Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA		Ja

	ID2015_053/ID2016_098	Yervoy+Opdivo komb.	Ipiliumumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000		Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA		Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000		Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA		Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000		ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfizomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000		Ja
	ID2016_021	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000		Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000		Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000		Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA		Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000		Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose			Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje			Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal mskelatrofi	16 000 000 - 40 000 000		Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.		Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.		
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000		Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA		Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft, 2. linje, revurdering	1 040 000		Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000		Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA		Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)		Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA		Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869		ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000		ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?		ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK		ja
Ferdigstilt 2018							
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA		ja (inkl.LIS anbud)
	ID2016_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000		ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	874 018		ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**		nei

	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*		ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**		ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*		ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*		Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*		Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000		nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	29.08.2022	JA
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA		nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000		ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC ALK positiv	1 490 000		ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000		nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*		na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA		Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*		Nei
	ID2017_074	Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*		Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*		ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000		nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*		Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA		ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*		Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*		Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	13.12.2021	JA
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*		nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000		ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid	HIV	NA*		Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000		Nei
	ID2017_055	Dupilumab	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000		Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA		Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000		ja

	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA		ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkasetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	14.02.2022	JA
	ID2017_049		lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.		13.12.2021	JA
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*		nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000		nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na		nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*		ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na		ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na		ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na		ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000		ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner		nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	22.03.2021	JA
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*		nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000		nei
Ferdigstilt 2019							
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner		nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*		ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na		ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh			ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*		ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*	14.02.2022	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na		nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na		ja***
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill		ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na		nei
	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na		nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na		nei

	ID2017_114	Veyvondi	voniconog alfa	Von Willebrands sykdom	na		ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst	> 11 millioner	23.09.2019. Revurdert beslutning 13.12.2021	ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner		nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner		ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na		ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilson's sykdom	na		ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*		ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na		ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na		ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000		ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na		ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)		nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)		nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na		Nei, på grunn av pris
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer	brystkreft	na		ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000		ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA		ja
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na		ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*		ja
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na		ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na		nei
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na		nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na		ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na		ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000		ja

	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000		ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na		ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na		ja
	ID2018_090	palbociclib	Ibrance	ca mammae	1 300 000		ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na		nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000		ja
	ID2018_059 oppdater	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	2 700 000		ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na		ja
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)			nei
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000		ja
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	14.12.2020	JA
	ID2018_040	Empliciti	Elotuzumab	myelomatose	na	23.05.2022	JA
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	arvet arveangioødem	na*	21.06.2021	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	2 374 253	Ny beslutning 26.04.2021	nei
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytopenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner		Nei
Ferdigstilt 2020							
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne			ja
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na		ja
	ID2019_002	Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000		ja
	ID2019_051	Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**		ja
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overiepitel eggleder peretonea	400 000		Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na		Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacaftor og ivacaftor	Cystisk fibrose	5,3 millioner	25.04.2022	JA
	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000		ikke besluttet ennå

	ID2017_070	Xgeva	denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na		Ja
	ID2018_023	Lynparza	olaparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	Na		Ja
	ID2019_107	Zejula	niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner		Ja
	ID2017_031	Xermelo	telostriostat	Til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	21.sep.20	Nei- 21/9 -2020
	ID2013_033	Jakavi	ruxolitinib	Til behandling av myelofibrose	750 000	Nei i juni 2020, Ja sept.2020	Ja
	ID2019_060	Vivitrol	naltrekson depotinjeksjoner	Til bruk i LAR	Na		ikke besluttet ennå
	ID2019_098	Rinvoq	upadacitinib	Til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.	Na		Ja
	ID2017_034	Nerlynx	neratinib	Til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.	740 000		nei
	ID2018_014	Erleada	apalutamid	kastrasjonresistent ikke metastatisk prostatakreft	611 000		Ja
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000		Ja
	ID2018_100	Palynsiq	pegvalias	Føllingssykdom	Na	31.05.2021	NEI
	ID2019_120	Cosentyx	sekukinumab	Ikke radiografisk aksial spondylitt	Na	21.sep.20	Ja
	ID2019_065	Bavencio/Inlyta	avelumab/aksitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	1,4 mill		Nei
	ID2019_046	Zynteglo	(autologe CD34+-celler som uttrykker βA-T87Q-globin genet	Behandling av transfusjonsavhengig β-talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har β0/β0 genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA-kompatibel donor tilgjengelig.	Na	23.11.2020	Nei
	ID2020_051	Lokelma	natriumzirkonium-syklosilikat	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2019_053	Kadcyla	trastuzumabemtansin	Adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuder etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling	334 000		Ja
	ID2018_135	Verzenio	abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer	Behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.	Na		Ja
	ID2019_069	Subuxone film	buprenofin/nalokson	LAR	Na	26.10.2020	Ja
September	ID2019_088	Beovu	brolizucizumab	Alders relatert makuladegenerasjon	Na	26.10.2020	Nei
	ID2019_040	Mayzent	siponimod	Behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS)	Na	21.06.2021	Nei
	ID2019_038	Vyndagel	tafamidis	Transtyrelin amyloid kardiomyopati	2,9-3 millioner	20.06.2022	JA
	ID2019_016	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	21.03.2022	NEI

	ID2015_010	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	21.03.2022	NEI
Oktober	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke små-celle lungekreft	1,2 millioner	26.10.2020	Ja
	ID2020_005	Jyselica	filgotinib	Moderat til alvorlig revmatoid artritt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2018_077	Trecondi	treosulfan	I kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloH SCT)	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_115	Roslytrec	entrectinib	ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft	Na	13.12.2021	JA
	ID2019_025	Keytruda	pembrolizumab	Førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	620 000-700 000	26.10.2020	Ja
November	ID2020_094	Sativex	THC/CBD- cannabidiol	Behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multipel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling	Na	22.03.2021	JA
	ID2020_095	Fampyra	fampridin	Bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter som har problemer med å gå	Na	22.03.2021	JA
	ID2019_095	Xospata	gilteritinib	Behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML)	1 900 000	26.04.2021	JA
	ID2019_134	Cutaquig	Normalt humant immunglobulin	Substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	Na	15.02.2021	Nei
	ID2020_007	Olumiant	baricitinib	Behandling av alvorleg atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_044	Tecentriq	atezolizumab	Førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi	1 600 000	27.09.2021	JA
	ID2018_099	Libtayo	cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	640 000*	23.11.2020	Ja
	ID2018_060	Dectova	zanamivir	Behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon	Na	14.12.2020	JA

	ID2019_143	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	Treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1 100 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_092	Alunbrig	brigatinib	Førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Na	15.02.2021	JA
	ID2019_116	Spravato	esketamin	Behandling ved behandlingsresistent depresjon	740 000*	26.04.2021	Nei
	ID2018_129	Talzenna	talazoparib	Behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft	1 970 000	31.05.2021	JA
	ID2019_010	Bavencio	avelumab	Behandling av metastatisk merkelcellekarsinom i 2.linje, revurdering	632 000*	14.12.2020	JA
	2017_103	Humant fibrinogen og human	VeraSeal	For å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi	NA	14.12.2020	JA
Desember	2019_035	Polatuzumabvedotin	Polivy	Kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med tilbakevendende eller behandlingsresistent diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er aktuelle for stamcelleterapi	530 000	18.01.2021	JA
	2019_112	Stelara	Ustekinumab	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år	NA	18.01.2021	JA
	2020_012	Kabotegravir	Vocabria	Kombinasjon med rilpivirin-injeksjon (Rekambys) til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_028	Ibalizumab	Trogarzo	Behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne	NA	31.05.2021	NEI
Ferdigstilt 2021							
Januar	ID2020_030	Atezolizumab	Tecentriq	Kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.	1 103 425	15.02.2021	JA
	ID2019_091 og ID2020_023	Humanfibrinogen	Fibryga	Komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_006	Zolgensma	Onasemnogene abeparvovec	Behandling av spinal muskelatrofi	NA	25.10.2021	JA med vilkår/kriterier
Februar	ID2018_131	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi	NA	22.03.2021	JA

	ID2019_144	Anakinra	Kineret	Behandling av familiær middelhavsfeber	NA	31.05.2021	JA
	ID2020_026	Opdivo	Nivolumab	Behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.	844 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_114	Adcetris	Brentuximabvedotin	I kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)	414 000	26.04.2021	JA
	ID2018_005	Tagrisso	Osimertinib	Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke- småcellet lungekreft	865 322 - 1 078 763	22.03.2021	JA
	ID2019_105	Nubeqa	Darolutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.	NA	26.04.2021	JA
	ID2020_047	Namuscla	Meksiletin	Behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes	NA	26.04.2021	JA
	ID2019_078	Darzalex m.flere	Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason	Til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon	NA	26.04.2021	Nei
	ID2019_119	Rozlytrek	Entrectinib	Til pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster	NA		JA*
Mars	ID2020_064	Phesgo	Pertuzumab/trastuzumab	Kombinasjonsbehandling i faste doser til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft.	NA	25.10.2021	JA
	ID2018_096	Ledaga	Klormetin	Utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_034	Zejula	Niraparib	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.	NA	21.06.2021	JA

	ID2020_056	Opdivo	Nivolumab	Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_070	Bronchitol	Mannitol	Behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.	NA	31.05.2021	JA
April	ID2020_080	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_118	Blinicyto	Blinatumomab	Monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv B-prekursør ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$	NA	22.11.2021	JA med vilkår
	ID2019_100	Venclyxto	Venetoklaks	Kombinasjonsbehandling med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).	NA	31.05.2021	JA
	ID2020_043	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling	NA	31.05.2021	JA
	ID2019_062	Ataluren	Translarna	Behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter	NA	29.08.2022	Nei
	ID2019_140	Tremfya	Guselkumab	Behandling av psoriasisartritt	NA	29.08.2022	JA
Mai	ID2019_076	Elzonris	Tagraksofusp	Behandling av blastisk plasmacytoid dendritiskcelle neoplasia	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_025	Ilaris	Canakinumab	Behandling av familær medelhavsfeber.	NA	30.08.2021	Nei
	ID2020_036	Dupixent	Dupilumab	Behandling av alvorleg atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_020	Berinert	C1-esterasehemmer	Forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem	NA	30.08.2021	Nei
	ID2016_003	Halaven	Eribulin	Behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.	NA	30.08.2021	JA

	ID2019_127	Reblozyl	Luspatercept	Behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi		13.12.2021	Nei
	ID2018_081	Epidyolex	Cannabidiol	Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre	Eksplorativ IKER: 666 095 NOK/QALY - 1 648 068 NOK/QALY	17.01.2022	JA
Juni	ID2021_035	Odomzo	Sonidegib	Behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling	NA	30.08.2021	JA
	ID2018_032	Poteligeo	Mogamulizumab	Behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_113	Erleada	Apalutamid	Kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakreft.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_014	Givlaari	Givosiran	Behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre	NA	27.09.2021	Nei
	ID2020_006	Tecentriq	Atezolizumab	Førstlinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_079	Zanosar	Streptozocin	Kombinasjonsbehandling med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas	NA	27.09.2021	JA
	ID2020_073	Rukobia	Fostemsavir	Behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for	NA	27.09.2021	Nei
Juli	ID2020_082	Keytruda	Pembrolizumab	Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	NA	27.09.2021	JA
	ID2019_066	Isturisa	Osilodrostat	Behandling av endogen Cushings syndrom (CS)	NA	13.12.2021	Nei

	ID2020_083	Bavencio	Avelumab	Monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi	1 228 084	20.08.2021	JA
August	ID2019_083	Braftovi	Enkorafenib	Kombinasjonsbehandling med cetuximab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling	748 443	27.09.2021	JA
	ID2020_081	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_108	Strensiq	Asfotase alfa	Langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen		27.09.2021	Nei
September	ID2021_003	Xtandi	Enzalutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft - Revurdering	NA	25.10.2021	JA
	ID2017_033	Brineura	Cerliponase alfa	Behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel	7,9 mill *	25.10.2021	Nei
	ID2021_048	Berotrastat	Orladeyo	Rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.		25.10.2021	JA med vilkår
Oktober	ID2019_136	Ofev	Nintedanib	Behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom	960 000	26.09.2022	Nei
	ID2021_006	Enhertu	Trastuzumabderukstekan	Behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer	NA	22.11.2021	Nei
	ID2021_088	Evrysdi	Risdiplam	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_097	Sixmo	Buprenorfin	Behandling av opioidavhengighet. Implantat		13.12.2021	JA
	ID2020_105	Cabometyx og Opdivo	Kabozantinib og nivolumab	Kombinasjonsbehandling til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.		22.11.2021	JA

	ID2020_009	Lynparza	Olaparib	Kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet	720 000	22.11.2021	JA
November	ID2019_013	Lonsurf	Trifluridine/tipiracil	Behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsinom i gastroesofagalovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom	988 060	13.12.2021	Nei
	ID2018_106	Cufence	Trientindihydroklorid	Behandling av Wilsons sykdom	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_018	Vimizim	Elosulfase alfa	Enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre	NA	21.03.2022	Nei
	ID2020_039	Myalepta	Metreleptin	Tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD)	9 926 348	23.05.2022	Nei
Desember	ID2021_103	Jorveza	Budesonid	Vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_055	Blenrep	Belantamab mafodatin	Monoterapi for behandling av multipelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti- CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen	NA	29.08.2022	JA
	ID2021_085	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling		29.08.2022	Nei

	ID2020_029	Kaftrio	Elexakافت, tezakافت og ivakافت	Kombinasjonsregime med ivakافت 150 mg tabletter til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter fra 12 års alder som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet	5,3 millioner	25.04.2022	JA
	ID2021_049	Veltassa	Patiromorsorbitekskalsium	Behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_078	Keytruda	Pembrolizumab	Førstelinjehandling av pasienter med metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne	470 000	17.01.2022	JA
Ferdigstilt 2022							
Januar	ID2021_072	Efmody	Hydrokortison	Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥12 år og voksne	NA	21.03.2022	JA
	ID2017_076	Zubsolv	Buprenorfin/nalokson	Sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet	NA	26.09.2022	JA
	ID2021_053	Cibinqo	Abrocitinib	Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	NA	14.02.2022	JA
Februar	ID2021_099	Vumerity	Diroksimelfumarat	Behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS)	NA	20.06.2022	JA
	ID2020_076	Retsevmo	Selpercatinib	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspitiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi	NA	29.08.2022	Nei
	ID2019_137	Sarclisa	Isatuksimab	Kombinasjon med deksametason og pomalidomid ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje linje	ca 3,3 millioner	23.05.2022	Nei
Mars	ID2020_059	Pemazyre	Pemigatinib	Monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.	NA	26.09.2022	Nei

	ID2021_014	Jyseleca	Filgotinib	Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel	NA	25.04.2022	JA
	ID2021_007	Libtayo	Cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI)	NA	25.04.2022	JA
	ID2020_013	Enspryng	Satralizumab	Monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥ 12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD).		25.04.2022	Nei
	ID2021_079	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med lenvatinib (Kispplx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.	NA	20.06.2022	JA
April	ID2021_039	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom.	NA	25.04.2022	JA
	ID2021_005	Adtralza	Tralokinumab	Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling		20.06.2022	Nei
	ID2020_104	Evrysdi	Risdiplam	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: 1) barn med en klinisk dose av type 3b SMA, og 2) voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA			ikke besluttet ennå
	ID2019_070	Piqray	Alpelisib	Kombinasjonsbehandling med fulvestrant til menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi		23.05.2022	JA

	ID2020_098	RoActemra	Tocilizumab	Behandling ved kjempecellearteritt - ny vurdering	NA	29.08.2022	JA
	ID2017_020 og ID201	Soliris	Ecilizumab	Behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis	NA	26.09.2022	Nei
	ID2019_043	Soliris	Ecilizumab	Behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive	NA	26.09.2022	Nei
	ID2019_061	Soliris	Ecilizumab	Behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	NA	26.09.2022	Nei
	ID2020_003	Soliris	Ecilizumab	Behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)	NA	26.09.2022	Nei
	ID2021_066	Lorviqua	Lorlatinib	Behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer		23.05.2022	JA
	ID2020_045	Libmeldy		Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet			ikke besluttet ennå
	ID2016_002	Imbruvica	Ibrutinib	Behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi			ikke besluttet ennå
Mai	ID2019_141	Kymriah	Tisagenlecleucel	Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom - oppdatering av tidligere analyse			ikke besluttet ennå
	ID2021_017	Nucala	Mepolizumab	Tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak			ikke besluttet ennå
	ID2021_030	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS $\geq$ 10	1 032 971	29.08.2022	JA

	ID2020_106	Tagrisso	osimertinib	Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner	179 000 - 581 000	29.08.2022	JA
	ID2020_077	Retsevmo	Selpercatinib	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib	NA	29.08.2022	Nei
	ID2019_102	Idefirix	Imlifidase	Til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjons-pasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. Bruken av Idefirix bør forbeholdes pasienter som sannsynligvis ikke vil være aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelige nyrer, inkludert prioriteringsprogrammer for pasienter med svært høy sensibilitet.		20.06.2022	JA
Juni	ID2021_040	Opdivo	Nivolumab	Adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoterapi	410 000	29.08.2022	JA
Juli	ID2020_050	Zejula	Niraparib	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi			ikke besluttet ennå
	ID2021_080	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling	1 444 000	26.09.2022	Nei

	ID2021_042	Zeposia	Ozanimod	Behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel	NA	26.09.2022	JA
	ID2021_093	Xeljanz	Tofacitinib	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende			ikke besluttet ennå
	ID2021_052	Xeljanz	Tofacitinib	Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er			ikke besluttet ennå
	ID2021_095	Skyrizi	Risankizumab	Behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt			ikke besluttet ennå
	ID2021_013		Bimekizumab	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter			ikke besluttet ennå
	ID2021_132	Beovu	Brolucizumab	Behandling av diabetes makulaødem			ikke besluttet ennå
	ID2020_008	Lynparza	Olaparib	Monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel			ikke besluttet ennå
	ID2019_041	Tavlesse	Fostamatinib	Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling	1 810 000	29.08.2022	JA
	ID2021_140	Inrebic	Fedratinib	Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK-hemmer naive pasienter	NA	26.09.2022	JA
	ID2020_099	Retsevmo	Selpercatinib	Behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.	NA	29.08.2022	Nei

August	ID2021_008	Libtayo	Cemiplimab	Monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjeemostråling, eller - metastatisk NSCLC.			ikke besluttet ennå
	ID2020_033	Imbruvica	Ibrutinib	Førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon			ikke besluttet ennå
	ID2020_107	Evrenzo	Roksadustat	Behandling av voksne med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)			ikke besluttet ennå
	ID2019_068	Dupixent	Dupilumab	Tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll			ikke besluttet ennå
September	ID2021_034	Tecentriq	Atezolizumab	Monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.			ikke besluttet ennå
	ID2019_050	Subutex	Buprenorfin depotinjeksjonsvæske	Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling hos voksne og ungdom ≥ 16 år			ikke besluttet ennå
	ID2020_067	Tukysa	Tukatinib	Kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kabecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 antiHER2 behandlingsregimer tidligere.	1 650 000	26.09.2022	JA
	ID2019_104	Xtandi)	Enzalutamid	Kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi til behandling av (voksne menn med) metastatisk hormonsensitiv prostatakreft			ikke besluttet ennå
	ID2020_108	Gavreto	Pralsetinib	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer			ikke besluttet ennå

	ID2019_029	Vitrakvi	Larotrectinib	Behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for			ikke besluttet ennå
	ID2022_041	Enhertu	Trastuzumabderukstekan	Behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer			ikke besluttet ennå
Oktober	ID2021_046	Bylvay	Odeviksibat	Behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre			ikke besluttet ennå



Møtedato: 18.10.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 145- 2022 Eventuelt

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nadlandskroken 11
Stavanger

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