



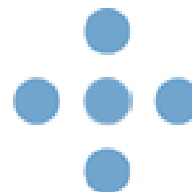
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 14.12 2020

Kl.: 09.30 – 11.00

Sted: Skype



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

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

Deres ref.

Vår ref.:
20/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 04. desember 2020

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 14. desember 2020 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 14. desember 2020 klokka 09:30 – 11:00
Møtested: Skype

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

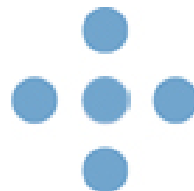
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller mail Beslutningsforum@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 14.12.2020

Vår ref.:
20/00805

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

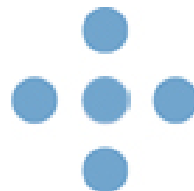
Sak 112–2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 14. desember 2020.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 112-2020	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 113-2020	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 23. november 2020
Sak 114-2020	ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling av kronisk strålecystitt
Sak 115-2020	ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom
Sak 116-2020	ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling
Sak 117-2020	ID2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før alloge hematopoetisk stamcelletransplantasjon (allo HSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke – malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom
Sak 118-2020	ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM)
Sak 119-2020	ID2018_129 Talazoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimplasme BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft
Sak 120-2020	ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon
Sak 121-2020	ID2020_011 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra seks år som er aktuelle for systemisk behandling
Sak 122-2020	ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer
Sak 123-2020	ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi
Sak 124-2020	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder
Sak 125-2020	Eventuelt

Oslo, 04. desember 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 113- 2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. november 2020

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 23. november 2020 til godkjenning.

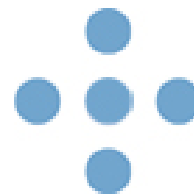
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. november 2020 godkjennes.

Oslo, 04. desember 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. november 2020



Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2020/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 23.11.2020

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	23. november 2020 klokka 09:30
Møtested:	Skype

Tilstede

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

Forfall

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

Sak 102-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 103-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 26. oktober 2020

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. oktober 2020 godkjennes.

Sak 104-2020 ID2019_040 Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS)

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. Siponimod (Mayzent) innføres ikke til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose.
2. Prisen er vesentlig høyere enn prisen for annet godkjent preparat til behandling ved denne indikasjonen. Det er ikke dokumentert fordeler ved Siponimod (Mayzent) som kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris.

Sak 105-2020 ID2019_046 Betibeglogene autotmcel (Zynteglo) genterapi til behandling av betatalassemi

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. Betibeglogene autotmcel (Zynteglo) genterapi innføres ikke til behandling av betatalassemi nå.
2. Det er stor usikkerhet knyttet til langtidseffekten av denne behandlingen og prisen er for høy.

Sak 106-2020 ID2018_099 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling

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. Cemiplimab (Libtayo) kan innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15. desember 2020.
4. Metodevurderingen med tilhørende analyse har særskilt stor usikkerhet og skal følges opp.
5. Legemiddelfirmaet må levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn (samme materiale som er levert til NICE) til Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF. I tillegg skal firmaet levere en oversikt over utviklingen av bruk i Norge etter innføring. Frist for innlevering er satt til første halvår 2023.
6. Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF gis i oppdrag å lage en oppsummering til Beslutningsforum for nye metoder på bakgrunn av informasjonen mottatt fra legemiddelfirmaet.

Sak 107-2020 ID2020_102 Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter i alderen 6 år og eldre og som veier minst 17 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 og velpatasvir (Epclusa) kan innføres til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter i alderen 6 år og eldre og som veier minst 17 kg, i henhold til godkjent bruksområde i markedsføringstillatelsen.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet er allerede innført til behandling av kronisk hepatitt C-(HCV)-infeksjon hos voksne.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra 1. januar 2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato. Legemiddelet skal inngå i Hepatitt B + C anskaffelsen.

Sak 108-2020 ID2020_101 Ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni) til behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre

Beslutning:

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

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

1. Ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni) kan innføres til behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre, i henhold til godkjent bruksområde i markedsføringstillatelsen.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet er allerede innført til behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn i alderen 12 år og eldre som veier over 35 kg.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra 1. januar 2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato. Legemiddelet skal inngå i Hepatitt B + C anskaffelsen.

Sak 109-2020 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 6. november 2020 tas til orientering.

Sak 110-2020 Referatsak

Det ble referert fra følgende sak:

Innspill fra privatperson sendt på e-post til Nye metoder 10.11.2020, vedrørende ID2016_057 genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet

Beslutning:

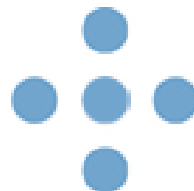
Beslutningsforum for nye metoder ber om at henvendelsen svares ut i tråd med informasjon gitt i møtet om at det pågår forhandlinger med legemiddelfirmaet.

Sak 111-2020 Eventuelt

Det ble gitt informasjon om oppsummering av høringen om «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes». Videre saksgang pågår, inkludert vurdering av behov for forskriftsendring.

Godkjent av Cathrine M. Lofthus
i etterkant av møtet i
Beslutningsforum for nye metoder,
den 23. november 2020

Cathrine M. Lofthus
Administrerende direktør
Helse Sør-Øst RHF



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 114– 2020 ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling av kronisk strålecystitt

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_019 Hyperbar oksygenbehandling av kronisk strålecystitt til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Hyperbar oksygenbehandling kan brukes i tillegg til standard behandling ved behandling av kronisk strålecystitt.
2. Behandlingen bør følges opp i en kontrollert studie.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling av kronisk strålecystitt, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling av kronisk strålecystitt

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at hyperbar oksygenbehandling kan brukes i tillegg til standard behandling ved behandling av kronisk strålecystitt.

Behandlingen bør følges opp i en kontrollert studie.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har gjennomført en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling av kronisk strålecystitt. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Bakgrunnen for oppdraget er Bestillerforums behandling av forslaget fra Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, Haukeland universitetssjukehus (Sak 084-20, 25. mai 2020). Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling er i en søknadsprosess om godkjenning av strålecystitt som ny indikasjon for hyperbar oksygenbehandling. Referansegruppen for Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling støtter søknaden.

Kronisk strålecystitt

Pasienter med stråleskader i bekkenregionen får som oftest symptomer fra flere organer (tynn- og tykktarm, blære, vaginalslimhinne og knokkelvev i bekkenringen). Denne metodevurderingen er avgrenset til stråleskader i blæren (strålecystitt) etter behandling av gynekologisk kreft, prostatakreft eller endetarmskreft.

Pasienter med strålecystitt opplever betydelig redusert livskvalitet som følge av symptomer som hyppig vannlating (pollakisuri), smertefull vannlating (dysuri), blod i urinen (hematuri), nedsatt blærekapasitet og inkontinens.

Strålecystitt alene er i dag ikke en godkjent indikasjon for hyperbar oksygenbehandling.

Standard behandling inkluderer smertestillende medikamenter og instillasjoner av hyaluronsyre og/eller kondroitinsulfat i blæren. Ved alvorlig hematuri med blæretamponade får pasienten gjennomskyll og blodtransfusjoner.

Hyperbar oksygenbehandling

Hyperbar oksygenbehandling innebærer at pasienten oppholder seg i et trykkammer, alene eller sammen med flere, og puster inn 100 % oksygen samtidig som lufttrykket øker. Behandlingen virker ved å øke oksygeneringen i det skadede vevet og føre til nydannelse av blodårer samt sannsynlig modulering av inflammatoriske prosesser.

Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland universitetssykehus har ansvaret for all planlagt hyperbar oksygenbehandling i Norge. Hver behandling varer i cirka to timer og gis fem dager i uka i inntil seks uker. Her tilbys behandlingen for følgende tilstander:

- Stråleskader i hode-/halsområdet og i bekkenregionen
- Kroniske knokkelinfeksjoner
- Noen typer kroniske sår (diabetiske fotsår eller sår i bestrålt vev).

Vanlige bivirkninger av hyperbar oksygenbehandling er trykkrelaterte plager i ører og synsforstyrrelser. Sjeldnere ses bivirkninger fra bihuler og lunger, klaustrofobi og oksygenforgiftning.

Oppsummert forskning om hyperbar oksygenbehandling ved strålecystitt

I 2016 publiserte Bennett og kolleger en Cochrane-oversikt om hyperbar oksygenbehandling ved vevsskader etter strålebehandling. De inkluderte én randomisert kontrollert studie avgrenset til strålecystitt, (Shao 2012). Et av hovedfunnene var fravær av hematuri etter 12 måneder hos 10 av 20 pasienter som hadde fått hyperbar oksygenbehandling mot 12 av 16 pasienter som hadde fått instillasjoner av hyaluronsyre (relativ risiko 0,67; 95 % konfidensintervall 0,40 – 1,12).

I henholdsvis 2018, 2019 og 2020 kom det tre nye oversiktsartikler som alle inkluderte den samme randomiserte kontrollerte studien som Cochrane-oversikten, samt til sammen 23 observasjonsstudier uten kontrollgruppe. Oversiktsartiklene viste til responsrater på hyperbar oksygenbehandling som varierte fra 34 % til 87 %.

Ingen av de fire eksisterende kunnskapsoppsummeringene inkluderer den nyeste randomiserte kontrollerte studien om effekt av hyperbar oksygenbehandling ved kronisk strålecystitt, Radiation Induced Cystitis treated with Hyperbaric oxygen—A Randomised controlled Trial (RICH-ART). (Denne studien er en nordisk multisenter fase 2-3 studie ved fem nordiske universitetssykehus. Haukeland universitetssjukehus deltok i denne studien).

Hensikten med denne forenklede metodevurderingen var å formidle et oppdatert kunnskapsgrunnlag om effekter av hyperbar oksygenbehandling ved kronisk strålecystitt.

Metode

Litteratursøk ble gjennomført som omtalt på side 9 i metodevurderingsrapporten.

Inklusjonskriterier

Voksne med kronisk strålecystitt etter kreftbehandling i bekkenområdet		
Intervensjon	Sammenlikning	Utfall
Hyperbar oksygenbehandling	Standard behandling (smertestillende medikamenter, instillasjoner, gjennomskyll og blodtransfusjoner)	Symptomlindring Smerter Livskvalitet Bivirkninger/alvorlige uønskete hendelser

For omtale av artikkelutvelging og vurdering av risiko for skjevheter, dataauthenting og sammenstilling, vurdering av tillit til resultatene, se rapporten side 9-10.

Resultater

Søkene i Cochrane Central Register of Controlled Trials og i Epistemonikos ga ingen treff utover de to studiene man allerede kjente til.

Inkluderte studier

Det oppdaterte kunnskapsgrunnlaget består altså av to randomiserte kontrollerte studier, RICH-ART og Shao 2012. De hadde samme intervensjon, men ulik komparator og ulik populasjon. RICH-ART inkluderte pasienter med kronisk strålecystitt som enten fikk hyperbar oksygenbehandling eller en form for standard behandling. Shao 2012 inkluderte pasienter med blødende strålecystitt og som enten fikk hyperbar oksygenbehandling eller instillasjoner av hyaluronsyre, som inngår i standard behandling. For nærmere omtale av studiene og resultater, se rapporten side 11-16.

Forenklet helseøkonomisk vurdering

Bestillerforum RHF ba FHI om å vurdere muligheten for å gjennomføre en forenklet helseøkonomisk vurdering av hyperbar oksygenbehandling ved strålecystitt og inkludere en slik i metodevurderingen hvis gjennomførbart. Som et første steg vurderte FHI muligheten for å justere en helseøkonomisk modell av hyperbar oksygenbehandling for osteoradionekrose i kjeven som ble utviklet som en del av en fullstendig metodevurdering av hyperbar oksygenbehandling for osteonekrose (ID 2017_088).

Det finnes to hovedgrunner til at denne modellen ikke lett lar seg justere for bruk i vurdering av kronisk strålecystitt:

1. Mangel på relevante utfallsmål
2. Mangel på detaljert informasjon om sykdomsforløp både med og uten hyperbar oksygenbehandling

Se nærmere omtale side 17-18 i rapporten.

Kostnader for hyperbar oksygenbehandling per pasient

FHI tok utgangspunkt i kostnadsberegningen for hyperbar oksygenbehandling av osteoradionekrose fra 2019. Tre typer kostnader var inkludert i modellen:

(1) kostnader av selve behandlingen, (2) pasienthotell- og reisekostnader, (3) kostnader som følge av progrediert sykdom eller tilbakefall etter behandling.

Hyperbar oksygenbehandling

Kostnader for hyperbar oksygenbehandling er uavhengig av indikasjon og er basert på tall fra årlig rapportering av kostnad per pasient som danner grunnlaget for sykehusfinansiering.

Oppdaterte kostnader for 2019 ble beregnet av Økonomiavdelingen, Haukeland universitetssjukehus, med innspill fra Seksjon for hyperbarmedisin. Beregningen er gjort i steg. Først er totale kostnader per behandlingsepisode beregnet for alle pasienter, det vil si både de som får elektiv behandling og de som trenger øyeblikkelig hjelp. De følgende kostnadstyper er inkludert i totale kostnader: personell, forbruksmateriell, andre forbruksvarer, medisinsk teknisk, tekstil og vaskeri, overhead, øvrig kostnad, og kostnadsreduksjon, deretter er kostnader per behandlingsepisode for elektive pasienter beregnet.

Ved 30 behandlinger vil gjennomsnittkostnad per pasient være NOK 78 150 (= 30 x NOK 2 605) for en komplett behandling.

Kostnader for hyperbar oksygenbehandling: Elektive pasienter (2019)

Kostnader kun for elektive pasienter	Beløp (2019)
Totalt:	13 741 062
Kostnader spesifikt for ØH	-1 169 000
Uten øyeblikkelig hjelp	12 572 062
Antall behandlinger	5 152
Antall ØH-behandlinger	-325
Antall uten øyeblikkelig hjelp	4 827
Gjennomsnittskostnad - elektive pasienter	NOK 2 605

ØH: Øyeblikkelig hjelp

Diskusjon

To randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av hyperbar oksygenbehandling hos voksne med kronisk strålecystitt ble funnet og inkludert. De to studiene var for forskjellige til at de respektive resultatene kunne slås sammen. I den ene studien, som fant sted i Kina, var det et inklusjonskriterium at pasientene hadde hematuri. Pasientene som ble randomisert til standard behandling fikk en spesifikk behandling, instillasjoner med hyaluronsyre, i den kinesiske studien, mens standard behandling ikke var spesifisert i den nordiske studien, og kunne derfor være flere forskjellige typer behandling. Utfallsmålene i de to studiene var også for forskjellige til å kunne slås sammen. I den andre studien, en nordisk multisenterstudie, fikk pasienten enten hyperbar oksygenbehandling eller ikke nærmere spesifisert standard behandling.

Resultatene fra de to studiene var ikke i overensstemmelse når det gjaldt symptomer relatert til strålecystitt. I den kinesiske studien så det ikke ut til å være noen forskjell mellom gruppene når det gjaldt symptomlindring, mens det i den nordiske studien så ut til at hyperbar oksygenbehandling ga mest lindring. Det så ikke ut til å være noen forskjell i smerteskårer i noen av studiene. Det var kun den nordiske studien som rapporterte effektestimater for livskvalitet. Pasientene som fikk hyperbar oksygenbehandling rapporterte større forbedring i domenet «generell helse» (livskvalitet) målt ved SF36 sammenlignet med kontrollgruppen.

Bivirkninger var skjevt rapportert i begge studiene. Shao 2012 rapporterte kun bivirkninger knyttet til instillasjon av hyaluronsyre. RICH-ART rapporterte kun bivirkninger knyttet til hyperbar oksygenbehandling. 17 av 41 pasienter (41 %) rapporterte om bivirkninger som øresmerter, nærsynthet (myopi) og trykkskader (barotraume). Det var kun den nordiske studien som rapporterte alvorlige uønskete hendelser. Én av pasientene i kontrollgruppen hadde en alvorlig uønsket hendelse; ingen i gruppen som fikk hyperbar oksygenbehandling. Det var middels til liten tillit til resultatene i RICH-ART, hovedsakelig på grunn av risiko for skjevheter, og svært liten tillit til resultatene i Shao.

Konklusjon

Kunnskapsgrunnlaget for effekt av hyperbar oksygenbehandling sammenliknet med standard behandling (uspesifisert) ved kronisk strålecystitt består av én randomisert kontrollert studie. Hyperbar oksygenbehandling sammenliknet med standard behandling gir:

- Trolig en liten forbedring i livskvalitet
- Trolig en forbedring i urinveissymptomer
- Muligens en liten eller ingen forskjell i smerter målt med SF-36

Kunnskapsgrunnlaget for effekt av hyperbar oksygenbehandling sammenliknet med hyaluronsyre ved blødende strålecystitt består av én randomisert kontrollert studie. Det er usikkert hvorvidt hyperbar oksygenbehandling sammenliknet med hyaluronsyre ved blødende strålecystitt har noen effekt. Ny forskning vil kunne endre konklusjonene eller tilliten til resultatene.

Total kostnad per pasient for hyperbar oksygenbehandling av kronisk strålecystitt, pasienthotell og reisekostnader er NOK 116 010. Budsjettvirkninger over fem år med diskontering på 4 % for årlig hyperbar oksygenbehandling av 31 pasienter er NOK 16 010 133. Tallene inkluderer ikke eventuelle behandlinger som kan bli nødvendig hvis hyperbar oksygenbehandling ikke lykkes. For å kunne gjennomføre en helseøkonomisk analyse som kan svare på prioriteringskriteriene for alvorlighet og for ressursbruk trenges bedre informasjon om sykdomsforløp, nåværende standard behandling og livskvalitetsvekter.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kronisk strålecystitt er en senfølge etter kreftbehandling som innebærer store plager for pasientgruppen og hvor det ikke finnes annen behandling enn symptomlindrende tiltak med begrenset effekt.

Hyperbar oksygenbehandling av kronisk strålecystitt er en behandlingsform som var i bruk ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland universitetssykehus fra den ble opprettet i 1994. Ved gjennomgang av de nasjonale tjenestene i 2009 ble strålecystitt fjernet som godkjent indikasjon da effekt av behandlingen på blæren ikke var godt nok dokumentert.

Kunnskapsgrunnlaget for effekt av hyperbar oksygenbehandling sammenliknet med hyaluronsyre ved blødende strålecystitt består av én randomisert kontrollert studie. Det er

usikkert hvorvidt hyperbar oksygenbehandling sammenlignet med hyaluronsyre ved blødende strålecystitt har noen effekt.

Hyperbar oksygenbehandling sammenlignet med standard behandling av kronisk strålecystitt gir trolig en liten forbedring i livskvalitet, trolig en forbedring i urinveissymptomer og muligens en liten eller ingen forskjell i smerter målt med SF-36.

Det er ikke holdepunkter for at hyperbar oksygenbehandling medfører alvorlige uønskede hendelser.

Det er behov for flere gode randomiserte studier om effekten av hyperbar oksygenbehandling sammenlignet med standard behandling for kronisk strålecystitt. For å kunne gjennomføre en helseøkonomisk analyse som kan svare på prioriteringskriteriene for alvorlighet og for ressursbruk trenges bedre informasjon om sykdomsforløp, nåværende standard behandling og livskvalitetsvekter.

Fagdirektørene anbefaler at hyperbar oksygenbehandling kan brukes i tillegg til standard behandling av kronisk strålecystitt. Behandlingen bør følges opp i en oppfølgingsstudie.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er begrenset dokumentasjon av effekt.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Nei
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ufullstendig dokumentasjon av kostnader.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei. Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland universitetssykehus har ansvaret for all planlagt (elektiv) HBO-behandling i Norge.

	Metode	Kommentar
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Behandlingen bør følges opp i en kontrollert studie.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Forslag om metodevurdering, Bestillerforum, sak 084-20
3. Oppsummering fra sekretariatet, Bestillerforum, sak 084-20
4. Logg metodevurdering
5. Lenke til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_019%20Hyperbar%20oksygenbehandling%20av%20kronisk%20str%C3%A5lecystitt_metodevurdering_kun%20offentlig.pdf

NYE METODER

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

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

Oslo 13.11.2020

Sak til beslutning: ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling til behandling av kronisk strålecystitt

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling til behandling av kronisk strålecystitt.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 12.11.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

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

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):** ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Seksjonsoverlege Guro Vaagbø
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	guro.vaagbo@helse-bergen.no/91569011
Dato for innsending av forslag	04.03.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Hyperbar oksygenbehandling (HBO) for kronisk strålecystitt etter kreftbehandling.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Hyperbar oksygenbehandling innebærer at pasienten puster 100 % oksygen under forhøyet omgivelsestrykk i et trykkammer to timer daglig, fem dager/uke i seks uker. Behandlingen skjer poliklinisk ved en nasjonal behandlingstjeneste. Utenbys pasienter bor på pasienthotell. Formålet er å stimulere til innvekst av nye blodkar i kronisk stråleskadet vev, altså å behandle den tilgrunnliggende årsaken til symptomgivende sykdom.

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Kronisk strålecystitt er en senfølge etter kreftbehandling som innebærer store plager for pasientgruppen og hvor det ikke finnes annen behandling enn symptomlindrende tiltak med begrenset effekt.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Reduksjon i strålerelaterte bivirkninger ved HBO-behandling for strålecystitt etter kreftbehandling.

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Strålebehandling med bekkenfelt er etablert behandling for flere krefttyper (gynekologisk kreft, prostatakreft, endetarmskreft). En liten andel av de bestrålte pasientene utvikler senfølger etter strålebehandlingen som kan redusere livskvaliteten deres i betydelig grad. Etter bestråling med bekkenfelt, vil pasientene i varierende grad kunne få symptomer på stråleskader fra tynn- og tykktarm, blære, vaginalslimhinne og knokkelvev i bekkenringen. De har som oftest symptomer fra flere organer. Stråleskadet vev er preget av henfall av små, ernærende blodkar, fibrose og varierende grad av nekrose/fisteldannelse. HBO vil kunne stimulere til neoangiogenese i hypoksisk vev. HBO har blitt benyttet som terapi for slike stråleskader siden Seksjon for hyperbarmedisin ble opprettet i 1994. Ved gjennomgang av de nasjonale tjenestene i 2009 ble strålecystitt fjernet som godkjent indikasjon da effekt av behandlingen på blæren ikke var godt nok dokumentert. Disse pasientene behandles nå kun symptomatisk med smertestillende medikamenter, instillasjoner av Ialuril eller Cystistat i blæren og innleggelser i sykehusavdeling for gjennomskyll og blodtransfusjoner om de blør så mye fra blæren at de får blæretamponade. HBO vil kunne stimulere til neoangiogenese, behandle den tilgrunnliggende årsaken og gi reduksjon av symptomer fra stråleskadet blære. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud og forhåpentligvis redusere behovet for symptomatisk behandling. Den nasjonale behandlingstjenesten har samarbeidet med de øvrige nordiske offentlige behandlingstrykkammeranlegg om et forskningsprosjekt som viser at HBO kan være et godt behandlingsalternativ også ved denne formen for stråleskade (se publikasjon under). Resultatene er diskutert med Referansegruppen for Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, som anbefaler å søke godkjenning av HBO for denne indikasjonen (jfr årsrapport for referansegruppen for 2019).

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En ny og innovativ metode | ☐ | ☒ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☒ | ☐ |
| En sammenligning mellom flere metoder | ☐ | ☒ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | ☒ | ☐ |

Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis

☐
☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

HBO er veletablert behandling for stråleskader etter kreftbehandling i bekkenregionen. Mange pasienter som behandles med HBO for strålebivirkninger fra tarm eller bekkenring har også strålecystitt. De med strålecystitt som ledd i symptomer fra flere områder i bekkenet får altså HBO i dag, mens det ikke er en godkjent indikasjon for de som kun har symptomer fra blæren.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket*

☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk behandlingstrykkammer

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

8. Finansieringsansvar

Ja

Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

☒
☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

☒
☐

Eventuelle kommentarer:

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Ja

Nei

☐
☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Det er et savn at HBO-tilbudet ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ikke er inkludert i faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av senfølger etter kreftbehandling.

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja ☐ Nei ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Pasientgruppen følges opp av fagområdene Onkologi, Urologi og/eller Allmennpraksis. Metoden vil kun få konsekvens for pårørende om pasienten er i behov av ledsager under behandlingsoppholdet.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☒
Juridiske	☐

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Kroniske stråleskader er i liten grad livstruende, men kan medføre en betydelig symptombyrde som i stor grad reduserer pasientens livskvalitet.

Forventet effekt

Reduksjon i symptombyrde, reduksjon i blødningstilstand som krever sykehusinnleggelse samt bedret livskvalitet for pasienter med kronisk strålecystitt.

Sikkerhet og bivirkninger

Så vel forskning som 26 års erfaring med metoden tilsier at HBO er en sikker behandling med lite uttalte og forbigående bivirkninger. De vanlig forekommende bivirkninger til HBO er utligningsproblemer til mellomørene, forbigående tretthet og forbigående synsendringer.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Tall fra de årene vi har forsket på pasientgruppen tilsier at det henvises gjennomsnittlig 32 pasienter årlig med hovedvekt på blæresymptomer etter bestråling av bekkenregionen.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det vil ikke medføre problemer med behandlingsskapasitet eller økning i ventetid dersom kronisk strålecystitt godkjennes som indikasjon for HBO ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling. Sentralisering av behandlingstilbudet er ressursbesparende og medfører likt tilbud til hele landets befolkning.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

[Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy \(RICH-ART\): a randomised, controlled, phase 2-3 trial.](#)
Oscarsson N, Müller B, Rosén A, Lodding P, Mölne J, Giglio D, Hjelle KM, Vaagbø G, Hyldegaard O, Vangedal M, Salling L, Kjellberg A, Lind F, Ettala O, Arola O, Seeman-Lodding H.
Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1602-1614.

[Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis after pelvic radiotherapy: Systematic review of the recent literature.](#)
Villeirs L, Taillly T, Ost P, Waterloos M, Decaestecker K, Fonteyne V, Van Praet C, Lumen N.
Int J Urol. 2020 Feb;27(2):98-107.

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Søknaden er støttet av Referansegruppen for nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling jfr referansegruppens årsrapport for 2019
<https://forskningsprosjekter.ihelse.net/senter/rapport/NK-HB3/2019>

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt

oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller er seksjonsoverlege ved nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, men har for øvrig ingen interesser/interessekonflikter.

Saksnummer 084-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) til behandling av kronisk strålecystitt etter kreftbehandling (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller er seksjonsoverlege ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.
- Forslaget gjelder en ny indikasjon for en etablert metode.
- Hyperbar oksygenbehandling innebærer at pasienten puster 100 % oksygen under forhøyet omgivelsestrykk i et trykkammer to timer daglig, fem dager/uke i seks uker. Behandlingen skjer poliklinisk ved en nasjonal behandlingstjeneste. Formålet er å stimulere til innvekst av nye blodkar i kronisk stråleskadet vev, altså å behandle den tilgrunnliggende årsaken til symptomgivende sykdom.
- Kronisk strålecystitt er en senfølge etter kreftbehandling som innebærer store plager for pasientgruppen og reduserer pasientens livskvalitet, og hvor det ikke finnes annen behandling enn symptomlindrende tiltak med begrenset effekt.
- HBO er veletablert behandling for stråleskader etter kreftbehandling i bekkenregionen.
- Ved gjennomgang av de nasjonale tjenestene i 2009 ble strålecystitt fjernet som godkjent indikasjon da effekt av behandlingen på blæren ikke var godt nok dokumentert.
- Dagens behandling er kun symptomatisk med smertestillende medikamenter, instillasjoner av laluril eller Cystistat i blæren og evt. innleggelser i sykehusavdeling for gjennomskyll og blodtransfusjoner. HBO vil kunne stimulere til neoangiogenese og gi reduksjon av symptomer fra stråleskadet blære. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud og forhåpentligvis redusere behovet for symptomatisk behandling.
- HBO-tilbudet ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling er ikke inkludert i faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av senfølger etter kreftbehandling.
- Forslagsstiller foreslår å vurdere reduksjon i strålerelaterte bivirkninger ved HBO-behandling for strålecystitt etter kreftbehandling, herunder reduksjon i symptombyrde, reduksjon i blødningstilstand som krever sykehusinnleggelse samt bedret livskvalitet for pasienter med kronisk strålecystitt.
- Forskning og erfaring med metoden tilsier at HBO er en sikker behandling med lite uttalte og forbigående bivirkninger.
- Det vil ikke medføre problemer med behandlingsskapasitet eller økning i ventetid dersom kronisk strålecystitt godkjennes som indikasjon for HBO ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling. Sentralisering av behandlingstilbudet er ressursbesparende og medfører likt tilbud til hele landets befolkning.
- Det henvises gjennomsnittlig 32 pasienter årlig med hovedvekt på blæresymptomer etter bestråling av bekkenregionen.
- Forslaget er støttet av Referansegruppen for nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling jfr. referansegruppens årsrapport for 2019
- Forslagsstiller viser til nordisk forskningsstudie, fase II-III som støtter at behandlingen har effekt og er sikker.

NYE METODER

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Metoden brukes i Norge for pasienter som har symptomer på stråleskade i flere områder i bekkenet, men ikke for symptomer kun i blære (strålecystitt).
- Det er identifisert en RCT publisert i Lancet Oncology, to systematiske oversikter, to relevante norske metodevurderinger/oversikter. Det er ikke identifisert pågående kliniske studier.
- Det er tidligere utarbeidet en metodevurdering om hyperbar oksygenbehandling ved osteonekrose ([ID2017_088](#)). Beslutningsforum bestemte på bakgrunn av denne at hyperbar oksygenbehandling kan fortsettes å brukes ved denne indikasjonen.
- Det ser ikke til å være mye ny dokumentasjon i form av randomiserte, kontrollerte studier.
- FHI kan gjennomføre en metodevurdering med forenklet metodikk og fokus på effekt og sikkerhet.
- FHI ønsker en avklaring på om det skal inkluderes helseøkonomi i denne metodevurderingen. Det kan være mulig å gjenbruke deler av modellen som ble brukt i metodevurdering om hyperbar oksygenbehandling ved osteonekrose, men dette forutsetter at den nødvendige informasjonen er tilgjengelig. Hvis helseøkonomisk evaluering og involvering av kliniske fagekspert og brukere er ønsket, vil dette være en fullstendig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill:

Det er klinisk behov for metoden. Strålecystitt er sjeldent, men svært plagsomt og reduserer livskvaliteten hos de affiserte. Pasienter har hatt god effekt av metoden. Flere får tilbud om re-behandling etter 1-2 år, har lite erfaring med effekten av dette. Finnes en RCT fra en Nordisk gruppe publisert i 2019 (RICH-ART studien). Behandlingsalternativ er lokal behandling (installasjon av hyaluronat el likn, i blæren) som utføres av uroterapeut/urolog). Må ofte gjentas. Noen har god effekt av dette. Andre forhold: Dokumentasjon av og behovet for re-behandling etter HBO? Er sentralisering en forutsetning? Metoden krever at pasienten oppholder seg i Bergen i 5-6 uker, dette er en stor ulempe for pasienter fra HSØ.

Samlet vurdering / prioritering:

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, prostatakreft, og tykk- og endetarmskreft. Ser behov for hurtig metodevurdering.

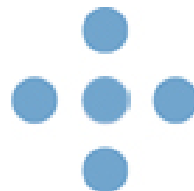
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Forenklet metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	04.03.2020
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	25.05.2020
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	
Start metodevurdering	25.05.2020
Fageksperter kontaktet første gang	03.07.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	06.11.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	06.11.2020
Dato for klarert i Bestillerforum	12.11.2020
Dato mottatt i RHF-ene	13.11.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	
---	--

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



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 115- 2020 ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andre-linjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom

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_010 Avelumab (Bavencio) til andre-linjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Avelumab (Bavencio) kan innføres til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom.
2. Det er stor usikkerhet ved dokumentasjon av relativ effekt sammenlignet med kjemoterapi, men en betydelig og meningsfull klinisk effekt er dokumentert.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
4. Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. januar 2021.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andre-linjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at avelumab (Bavencio) kan innføres til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom.

Det er stor usikkerhet ved dokumentasjon av relativ effekt sammenlignet med kjemoterapi, men en betydelig og meningsfull klinisk effekt er dokumentert.

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

Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. januar 2021.

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

Bakgrunn

Avelumab (Bavencio) til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom ble behandlet i møte i Beslutningsforum 27. august 2018 (sak 90-2018) – se [saksdokumenter](#). Til grunn for denne beslutningen lå blant annet metodevurderingen ID2017_057. Beslutningsforum besluttet å ikke innføre denne behandlingen. Det forelå ikke pålitelige data til å estimere den relative effekten av avelumab sammenlignet med relevante komparatorer og prisen for legemiddelet var for høy. Merck foreslo i januar 2019 en revurdering av avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av merkelcellekarsinom. Bestillerforum besluttet 25. februar 2019 (sak 22-19) å ikke bestille ny metodevurdering før det ble gitt en betydelig prisrabatt som ville gjøre det formålstjenlig å gjøre en ny metodevurdering.

Etter at Merck tilbød en større rabatt ble det bestilt en ny metodevurdering i Bestillerforum 16. desember 2019 (sak 217_19). Legemiddelverket har også mottatt etterspurt tilleggsinformasjon og har ferdigstilt metodevurderingen i tråd med bestillingen *ID2019_010 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Merck og Pfizer. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Merkelcellekarsinom

Merkelcellekarsinom (MCC) er en sjelden, aggressiv type hudkreft med neuroendokrine egenskaper. Sammenhengen mellom kreftforekomst og UV-stråling er tydelig, men sykdommen kan også skyldes det onkogene Merkel Cell polyomaviruset. Sykdommen er sjelden, men har økende forekomst. Mortaliteten er høyere enn for melanom. Fem års overlevelse er rundt 40 %, mens 10-15 % av pasienter med fjernmetastaser er i live etter fem år.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Avhengig av hvilke studieresultater/registerdata og alder ved diagnosetidspunkt som ligger til grunn, er absolutt prognosetap beregnet til å ligge mellom 8 og 13 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

I forbindelse med forrige metodevurdering regnet Legemiddelverket seg fram til at den årlige insidensen i Norge er mellom 11 og 21 pasienter. Cirka 40 % (fire til åtte pasienter) vil utvikle metastatisk MCC. I tillegg vil 12 pasienter bli diagnostisert med avansert MCC hvert år. Legemiddelverket diskuterte disse overslagene med det kliniske fagmiljøet, som påpekte at overslagene er svært usikre gitt hvor sjelden diagnosen er og hvor lite data som er tilgjengelig. Det anslås at i underkant av ti pasienter er aktuelle for behandling med avelumab på denne indikasjon hvert år.

Behandling av avansert merkelcellekarsinom i andre linje

Behandling med avelumab

Indikasjon

Avelumab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC) og i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med nyrecellekarsinom.

Virkningsmekanisme

Avelumab er et humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer uttrykt på aktiverte T-celler og antigenpresenterende celler. Slik bremses den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons. Når PD-L1 binder til PD-1 og B7.1 blir T-celleresponsen mot kreftcellene inhibert gjennom undertrykt cytotoksisk T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.

Administrasjon og dosering

Anbefalt dose avelumab i monoterapi er 800 mg administrert som intravenøs infusjon over 60 minutter hver andre uke. Anbefalt behandlingsvarighet er fram til sykdomsprogresjon eller

uakseptabel toksisitet, eller tap av klinisk nytte. Doseøkning eller -reduksjon er ikke anbefalt. Utsettelse eller seponering av en eller flere doser basert på individuell sikkerhet og toleranse kan være nødvendig.

Bivirkninger

Avelumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige reaksjoner, tok slutt etter at egnet medisinsk behandling ble initiert eller etter seponering av avelumab. Dei vanligste bivirkningene er fatigue, kvalme, diaré, redusert appetitt, forstoppelse, infusjonsrelaterte reaksjoner, vekttap og oppkast.

For mer utfyllende omtale av legemiddelet vises det til preparatomtalen for Bavencio.

Behandlingsretningslinjer

De nasjonale retningslinjene for behandling av MCC bygger på de konsensusbaserte interdisiplinære retningslinjer for behandling utarbeidet av det europeiske dermatologiforumet (EDF) sammen med den europeiske dermatologi-onkologi-foreningen (EADO) og den europeiske organisasjonen for forskning og behandling av kreft (EORTC).

Behandlingsalternativene ved metastatisk MCC (mMCC) i Norge er beskrevet i Tabell 2, side 11 i metodevurderingsrapporten, se nedefor:

Tabell 2 Behandlingsalgoritme mMCC

Behandlingslinje	Behandling
1. linje, førstevalg	Cisplatin og etoposid (75 % av pasientane)
1. linje, andrevalg	Karboplatin og etoposid (25 % av pasientane)
2. linje	Syklofosamid, epirubicin og vinkristin
3. linje	Topotecan

Plassering av avelumab i behandlingstilbudet

Avelumab er den eneste immunterapien som er godkjent til behandling av mMCC. Denne metodevurderingen gjelder bruk av avelumab i andrelinje, altså til pasienter som har progrediert etter tidligere kjemoterapibehandling for metastatisk sykdom. Relevante komparatorer er kjemoterapi som ikke ble brukt i førstelinje.

Komparator

Merck og Pfizer har vurdert at behandling med kjemoterapi (syklofosamid, epirubicin og vinkristin) er mest relevant som komparator. Legemiddelverket mener relevant komparator vil være den kjemoterapikombinasjonen som ikke er brukt i førstelinje, og aksepterer Merck og Pfizers valg av komparator. Kostnadene knyttet til kjemoterapibehandling er om lag like uavhengig av hvilken komparator som velges, og effektdata er hentet fra en observasjonsstudie uten standardisert behandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket viser til den forrige metodevurderingen (ID2017_057) for grundig vurdering av hovedstudiene, JAVELIN Merkel 200 (part A) og observasjonsstudien Obs001. I kapittel 2 i denne metodevurderingsrapporten (ID2019_010) omtales de oppdateringene Merck og Pfizer har levert inn i form av nytt datakutt brukt i den nye modellen og nye indirekte sammenligninger.

I sin kritikk av forrige innsendte dokumentasjonspakke påpekte Legemiddelverket at det var dårlig samsvar mellom studien for intervensjonen og studiene for komparator. Det er forsøkt å

justere for noen av disse forskjellene i en indirekte sammenligning (MAIC, se kapittel 2.2 og Appendiks 1). Disse er levert som støtteinformasjon og er ikke brukt i modellen. Legemiddelverket påpekte også manglende oppfølgingsdata og langtidsdata. Dette er nå levert ved nytt datakutt, der pasientene nå er fulgt i minst 36 måneder, sammenlignet med minimum 18 måneder ved det forrige datakuttet. For hele omtalen av innsendt klinisk dokumentasjon, se rapporten, kapittel 2, side 12-23.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen bygger på resultatene fra den åpne, enarmede studien JAVELIN 200. Firma har levert inn oppdaterte analyser med inntil 44 måneder oppfølging. En av fire pasienter var progresjonsfrie etter 36 måneder; median total overlevelse (OS) var nesten 13 måneder. For komparatorarmen (kjemoterapi) er det brukt data fra den europeiske armen av observasjonsstudien Obs001. Firma har levert inn uforankrede justerte indirekte sammenligninger av avelumab mot Obs001 og mot observasjonsstudien til Iyer et al som støtteinformasjon for de helseøkonomiske analysene.

Kostnader

Behandlingskostnadene er knyttet til legemiddelpris, administrasjon og oppfølging

Legemiddelverket har beregnet at totalkostnader per pasient per år i år 1 er [REDACTED] (med dagens LIS-priser inkl. mva for legemiddelet). Kostnadsberegning er gjort basert på overlevelse og behandlingstid i JAVELIN-studien.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk avelumab ved behandling av metastatisk merkelcellekarsinom vil være om lag [REDACTED] per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Avansert merkelcellekarsinom er en sjelden sykdom og Legemiddelverket aksepterer at det er vanskelig å skaffe god effektdokumentasjon. Legemiddelverket mener at data fra JAVELIN 200 viser vedvarende god effekt av avelumab i disse pasientene, men det er vanskelig å etablere et relativt effektestimat mot dagens kliniske praksis. Effekten av dagens behandling er trolig litt høyere enn i den innsendte analysen. Legemiddelverket mener likevel at det er en uomtvistelig mereffekt av behandling med avelumab, som til tross for potensielle forskjeller ved baseline viser en betydelig OS-gevinst. Legemiddelverket har derfor utforsket kostnadseffektiviteten gjennom en rekke scenarioanalyser og viser til tabell 8, side 25 i rapporten for en gjennomgang av disse.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har mottatt pristilbud fra Merck og Pfizer, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 26. november 2020.

Merck og Pfizer har tilbudt følgende pris for avelumab 04.05.2020, bekreftet 10.11.2020

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
477913	Bavencio inf kons 20 mg/ml – 10 ml	11 541,00	[REDACTED]

Dette tilsvarer en månedskostnad per pasient på [REDACTED] og årskostnad per pasient på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC, det vil si avelumab 800 mg hver annen uke. Årskostnaden som er beregnet av Legemiddelverket er lavere. Det skyldes at de legger til grunn «time on treatment» fra studiedata for beregning av behandlingslengde.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har først gjort en eksplorativ analyse av innsendt dokumentasjon med hensyn til kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger for avelumab med maks AUP og med gjeldende tilbudspris. Legemiddelverket har beregnet at metastatisk merkelcellekarsinom gir et absolutt prognosetap på mellom 8 og 13 QALY, avhengig av hvilke studieresultater for komparator og hvilken alder ved diagnositidspunktet som legges til grunn. Data fra den europeiske observasjonsstudien og lavere gjennomsnittsalder gir APT på 13 QALY. Den amerikanske observasjonsstudien (Iyer et al) og høy gjennomsnittsalder gir lavere APT (8 QALY). I den eksplorative analysen, der de europeiske dataene ligger til grunn, vil APT ligge mellom 9,5 og 13 QALY avhengig av gjennomsnittsalder ved behandlingsstart.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	632 519
Basert på tilbud av 04.04.2020 og LIS-priser for komparator	[REDACTED]

I Legemiddelverkets eksplorative analyse er merkostnaden [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), basert på LIS-AUP. Til grunn for denne beregningen ligger en kjemoterapiarm der overlevelsen er dårligere enn det som ellers sees i litteraturen. Den beregnede eksplorative IKER er med andre ord lavere enn det man ville fått med en komparatorarm med en mer sannsynlig effekt.

I denne metodevurderingen mener Legemiddelverket det er relevant å legge vekt på scenarioanalysene, som illustrerer hvor store endringer i forutsetningene som skjønnsmessig kan legges til grunn før avelumab ikke lenger kan anses som kostnadseffektiv i forhold til kjemoterapi som andrelinje behandling av avansert MCC. Legemiddelverket anser scenarioanalysene som like sannsynlige som den eksplorative analysen, med unntak av scenario 2 og 3 (henholdsvis 10% og 15% femårs overlevelse i komparatorarmen). Scenario 1 belyser hvordan IKER endres dersom komparatorarmen har 5% femårs overlevelse. Dette scenarioet gir en IKER på [REDACTED]. Dersom dette skulle være et kostnadseffektivt estimat, [REDACTED] I scenario 1 har imidlertid komparatorarmen bedre effekt/prognose enn i den eksplorative analysen, og APT vil trekkes mot et lavere nivå med tilhørende lavere betalingsvillighet. Sannsynligvis ligger IKER et sted mellom den eksplorative analysen og scenario 1.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at å behandle den aktuelle pasientpopulasjonen med avelumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [REDACTED] i det femte budsjettåret (LIS-AUP inkl. mva).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom avelumab blir besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 14.12.2020, vil legemiddelet kunne være tilgjengelig for forskrivning som andrelinjebehandling hos voksne med merkelcellekarsinom 15. januar 2021. Avelumab omfattes av PD-1/PD-L1 anbudet med estimert oppstart 1.2.2021. Det er ikke konkurranse innenfor området merkelcellekarsinom.

Oppsummering av metodevurdering og prisnotat

Metodevurderingen av avelumab ved andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom er beheftet med større usikkerhet enn vanlig, og Legemiddelverket har valgt å presentere en «eksplorativ IKER» til tross for metodiske svakheter i innlevert analyse som vanligvis ikke godtas. Usikkerheten knyttet til pasientkarakteristika i komparatorarm og effekt av dagens behandling i komparatorarm gjør at det er usikkerhet knyttet til både relativ effekt, IKER og alvorlighetsgrad.

Hvorvidt en regner at avelumab er kostnadseffektivt eller ikke ved andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom, blir en vurdering av hva som er betalingsvilligheten under stor usikkerhet. Det må forventes stor usikkerhet ved sjeldne sykdommer, og det kan neppe forventes bedre data for avelumab ved merkelcellekarsinom enn det som foreligger nå.

Legemiddelverket påpeker at avelumab utvilsomt har god effekt, men den relative effekten versus komparator er ikke kjent og estimatet er beheftet med usikkerhet. Dette er knyttet til lite effektdata for kjemoterapi (komparator). Denne usikkerheten kan neppe reduseres ved innsamling av ytterligere data for avelumab.

I foreliggende analyser er usikkerheten dessuten betydelig rundt flere sentrale parametre. Prioriteringsmeldingen sier at svak effektdokumentasjon og svært stor usikkerhet normalt skal redusere betalingsvilligheten ved innføring av nye metoder. Meldingen åpner likevel for at lavere krav til dokumentasjon kan aksepteres ved vurdering av tiltak rettet mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt. Legemiddelverket har i sin eksplorative analyse estimert merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår til [REDACTED], kostnadseffektiviteten er estimert til [REDACTED] i scenario 1, som er antatt like sannsynlig. Med «normal usikkerhet» samsvarer det siste estimatet med en betalingsvillighet man vanligvis har [REDACTED]. I scenario 1 har imidlertid komparatorarmen bedre effekt/prognose, og APT blir i dette scenarioet lavere og med tilhørende lavere betalingsvillighet. Sannsynligvis ligger kostnadseffektiviteten et sted mellom Legemiddelverkets eksplorative analyse og scenario 1.

En eventuell beslutning om å innføre avelumab (Bavencio) i spesialisthelsetjenesten vil kunne bli gjeldende fra 15.01.2021.

Informasjon om refusjon av avelumab (Bavencio) i andre land

I Sverige anbefalte NT-rådet 23.08.2018 å ta i bruk Bavencio til behandling av voksne pasienter med merkelcellekarsinom. «Mot bakgrund av att tillståndets svårighetsgrad är mycket hög, behandlingens effekt bedöms som måttlig och det avtalade priset acceptabelt, bedömer NT-rådet behandlingen som kostnadseffektiv».

[https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c38cee/1535626546178/Avelumab-\(Bavencio\)-180323-1.pdf](https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c38cee/1535626546178/Avelumab-(Bavencio)-180323-1.pdf)

I Danmark har Medicinrådet 21.10.2020 anbefalt at avelumab *ikke* skal benyttes til pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom. «Vi anbefaler ikke avelumab, fordi effekten af avelumab

ikke kan kategoriseres. Det betyder, at det på baggrund af det foreliggende datagrundlag ikke kan konkluderes, om effekt og sikkerhed af avelumab er bedre end komparators. Der er dog ikke noget, som tyder på, at effekt og sikkerhed af avelumab er dårligere end komparators. Meromkostningerne ved avelumab er betydelige set i lyset af usikkerhederne forbundet med lægemidlets værdi for patienterne.» <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/avelumab-bavencio-metastatisk-merkelcellekarcinom-mmcc>

I England ble avelumab tilgjengelig 11.04.2018 gjennom NHS som andrelinjebehandling (etter kjemoterapi). «Avelumab is recommended as a second-line treatment after chemotherapy because it is within the range NICE normally considers acceptable for end-of-life treatments». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/chapter/1-Recommendations>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Metastatisk merkelcellekarsinom er en sjelden sykdom, og det er vanskelig å skaffe god dokumentasjon for effekt av behandling. Det er i studier påvist god og betydelig effekt av avelumab ved behandling av disse pasientene, men den relative effekt sammenlignet med komparator er ikke kjent.

Metastatisk merkelcellekarsinom blir i dag behandlet med ulike kjemoterapeutika, og metoden representerer et nytt behandlingsprinsipp for en pasientpopulasjon som i dag mangler tilgang til effektive behandlingsalternativer. Det anslås at i underkant av ti pasienter årlig er aktuelle for behandling med avelumab for denne indikasjonen.

Det er ikke lagt fram tilstrekkelig dokumentasjon for relativ effekt mot komparator (kjemoterapi) til å beregne en troverdig inkrementell kostnadseffektivitetsratio, men Legemiddelverkets eksplorative analyse med tilhørende scenarioanalyser har belyst noe av usikkerheten i effektestimaterne. Tross den store usikkerhet knyttet til den helseøkonomiske analysen, anses behandlingen med avelumab (Bavencio) til pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom med tilbudt pris å kunne være kostnadseffektiv, gitt det beregnede absolutte prognosetap. Årlig budsjettkonsekvens er beregnet til [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at avelumab (Bavencio) kan innføres til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å	Ja, men dokumentasjon for relativ effekt mot komparator er svak.

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

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 26. november 2020
4. Lenke til metodevurdering (ID2017_057): <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Innkalling%20og%20saksapirer%20offentlig%20utgave%20Beslutningsforum%2027.08.2018.pdf>
5. Lenke til metodevurdering (ID2019_010): https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_010_Avelumab_Bavencio_Andre

[linjebehandling%20ved%20merkelcellecarcinom%20revurdering metodevurdering offentlig%20versjon.pdf](#)

Kommentar fra firma:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_010_Avelumab_Bavencio_Andrelinjebehandling%20ved%20merkelcellecarcinom%20revurdering vedlegg%20fra%20firma offentlig.pdf](#)

NYE METODER

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

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

Oslo 01.12.2020

Sak til beslutning: ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av avansert merkelcellekarsinom (revurdering av ID2017_057)

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av avansert merkelcellekarsinom (revurdering av ID2017_057).

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.12.2020 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	16.12.2019
Kontakt med produsent opprettet	16.12.2019
Dokumentasjon mottatt	19.02.2020
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	Ikke kontaktet i denne metodevurderingen
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	03.05.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	23.11.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	01.12.2020
Dato mottatt i RHF-ene	01.12.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 08.05.2020-mottatt 12.05.2020, bedt om 11.09.2020-mottatt 15.09.2020, bedt om 23.09.2020-mottatt 25.09.2020
Dato for ny pris gitt	04.05.2020, bekreftet 10.11.2020
Dato for prisnotat	26.11.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	

Logg ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom - revurdering

Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	268 dager, hvorav 10 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 258 dager.

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. november 2020

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

ID2019_010 Revurdering av avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av avansert merkelcellekarsinom

Bakgrunn

Avelumab til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom ble metodevurdert av Legemiddelverket i sak ID2017_057. Legemiddelverket fant at innsendt dokumentasjon ikke var tilstrekkelig robust til å på en pålitelig måte vise den relative effekten mellom avelumab og de relevante komparatorene. Avelumab ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum sitt møte 27.08.2018 (Sak 90-2018).

Merck foreslo en revurdering 16.01.2019. Bestillerforum besluttet 25.02.2019 ikke å bestille ny metodevurdering (sak 22-19) før det ble gitt en betydelig prisrabatt som ville gjøre det formålstjenlig å gjøre en ny metodevurdering.

Etter at Merck tilbød en større rabatt, ble ny metodevurdering bestilt (sak 217-19). Legemiddelverket har nå ferdigstilt en revurdering etter også å ha mottatt etterspurt tilleggsdokumentasjon. Vi viser til metodevurdering av 23.11.2020.

Metodevurdering og «eksplorativ IKER»

Effektdokumentasjonen er bygget på en åpen, enarmet studie med avelumab. For komparatorarmen (kjemoterapi) er det brukt data fra den europeiske armen av en observasjonsstudie (Obs001), samt støttedokumentasjon fra en annen observasjonsstudie (Iyer et al.). Den innsendte indirekte sammenligningen (MAIC) er mindre robust enn Legemiddelverket foretrekker for slike sammenligninger, og estimatene for behandlingseffekt av avelumab sammenlignet med kjemoterapi er ikke troverdige. Spesielt gjelder dette den lave overlevelseshraten i komparatorarmen i sammenligningen, som Legemiddelverket mener ikke stemmer med forventet overlevelse for stadium IV MCC. Det virker usannsynlig at ingen pasienter i kjemoterapiarmen er i live etter ett år.

Legemiddelverket mener likevel det utvilsomt er en betydelig mereffekt av avelumab sammenlignet med kjemoterapi. Selv om relativ effekt mot kjemoterapi ikke kan etableres med de studie- og registerdata som er tilgjengelige, er effekten av avelumab godt nok dokumentert til å utforske ulike kostnadseffektivitetsscenarioer.



Legemiddelverket har, i tråd med prioriteringsmeldingen, akseptert svak effektdokumentasjon i dette tilfellet som gjelder en liten pasientpopulasjon. Prioriteringsmeldingen er tydelig på at svak effektdokumentasjon kan redusere betalingsvilligheten ved innføring av nye metoder. Legemiddelverket har kun beregnet en «eksplorativ» kostnadseffektivitet, og belyst usikkerheten ytterligere ved hjelp av scenarioanalyser. Scenarioanalysene utforsker bla. hvilken effekt en 5%, 10% eller 15% femårsoverlevelse i kjemoterapiarmen vil ha å si for kostnadseffektiviteten.

Sykehusinnkjøp vurderer at det er betydelig større usikkerhet ved denne saken sammenliknet med andre saker, men at den eksplorative analysen er et virkemiddel for bedre kunne fatte beslutninger under stor usikkerhet.

Pristilbud

Merck og Pfizer har tilbudt følgende pris for avelumab 04.05.2020, bekreftet 10.11.2020:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
477913	Bavencio inf kons 20 mg/ml – 10 ml	11 541,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad per pasient på [REDACTED] og årskostnad per pasient på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC, dvs. avelumab 800 mg hver 2. uke. Årskostnaden som er beregnet av Legemiddelverket er lavere. Det skyldes at de legger til grunn «time on treatment» fra studiedata for beregning av behandlingsslengde.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har først gjort en eksplorativ analyse av innsendt dokumentasjon mht. kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger for avelumab med maks AUP og med gjeldende tilbudspris. Legemiddelverket har beregnet at avansert merkelcellekarsinom gir et absolutt prognosetap på mellom 8 og 13 QALYs, avhengig av hvilke studieresultater for komparator og hvilken alder ved diagnosetidspunktet som legges til grunn. God effekt av kjemoterapi og høy gjennomsnittsalder gir lav APT (lavt prognosetap). Dårlig effekt av kjemoterapi eller lavere gjennomsnittsalder gir høy APT (høyt prognosetap). I den eksplorative analysen, med dårlig effekt av komparator, vil APT ligge mellom 9,5 og 13 QALYs avhengig av gjennomsnittsalder ved behandlingsstart.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	632 519
Basert på tilbud av 04.04.2020 og LIS-priser for komparator	

I Legemiddelverkets eksplorative analyse er merkostnaden [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), basert på LIS-AUP. Til grunn for denne beregningen ligger en lite troverdig kjemoterapiarm der overlevelsen er dårligere enn det som forventes. Den beregnede eksplorative IKER er mao. lavere enn det man ville fått med en komparatorarm med forventet effekt.

I denne metodevurderingen mener Legemiddelverket det er relevant å legge vekt på scenarioanalysene, som illustrerer hvor store endringer i forutsetningene som skjønnsmessig kan legges til grunn før avelumab ikke lenger kan anses som kostnadseffektiv i forhold til kjemoterapi som andrelinje behandling av metastatisk MCC. Legemiddelverket anser scenarioanalysene som like sannsynlige som den eksplorative analysen. I Scenario 2 og 3 (hhv 10% og 15% femårs overlevelse i komparatorarmen) er avelumab [REDACTED]



Scenario 1 belyser hvordan IKER endres dersom komparatorarmen har 5% femårsoverlevelse. Dette scenarioet gir en IKER på [redacted] Dersom dette skulle være et kostnadseffektivt estimat, [redacted] I scenario 1 har imidlertid komparatorarmen bedre effekt/prognose enn i den eksplorative analysen, og APT vil trekkes mot et lavere nivå med tilhørende lavere betalingsvillighet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at å behandle den aktuelle pasientpopulasjonen med avelumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [redacted] i det femte budsjettåret (LIS-AUP inkl. mva).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom avelumab blir besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 14.12.2020, vil legemidlet kunne være tilgjengelig for forskrivning som andrelinjebehandling hos voksne med merkelcellekarsinom 15. januar 2021. Avelumab omfattes av PD-1/PD-L1 anbudet med estimert oppstart 1.2.2021. Det er ikke konkurranse innenfor området merkelcellekarsinom.

Informasjon om refusjon av avelumab (Bavencio) i andre land

I Sverige anbefalte NT-rådet 23.08.2018 å ta i bruk Bavencio til behandling av voksne pasienter med merkelcellekarsinom. «Mot bakgrunn av att tillståndets svårighetsgrad är mycket hög, behandlingens effekt bedöms som måttlig och det avtalade priset acceptabelt, bedömer NT-rådet behandlingen som kostnadseffektiv».

[https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c38cee/1535626546178/Avelumab-\(Bavencio\)-180323-1.pdf](https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c38cee/1535626546178/Avelumab-(Bavencio)-180323-1.pdf)

I Danmark har Medicinrådet 21.10.2020 anbefalt at avelumab *ikke* skal benyttes til pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom. «Vi anbefaler ikke avelumab, fordi effekten af avelumab ikke kan kategoriseres. Det betyder, at det på baggrund af det foreliggende datagrundlag ikke kan konkluderes, om effekt og sikkerhed af avelumab er bedre end komparators. Der er dog ikke noget, som tyder på, at effekt og sikkerhed af avelumab er dårligere end komparators. Meromkostningerne ved avelumab er betydelige set i lyset af usikkerhederne forbundet med lægemidlets værdi for patienterne.» <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/lægemedler-og-indikationsudvidelser/a-d/avelumab-bavencio-metastatisk-merkelcellekarcinom-mmcc>

I England ble avelumab tilgjengelig 11.04.2018 gjennom NHS som andrelinjebehandling (etter kjemoterapi). «Avelumab is recommended as a second-line treatment after chemotherapy because it is within the range NICE normally considers acceptable for end-of-life treatments».

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/chapter/1-Recommendations>

Oppsummering

Metodevurderingen av avelumab ved andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom er beheftet med større usikkerhet enn vanlig, og Legemiddelverket har valgt å presentere en «eksplorativ IKER» til tross for metodiske svakheter i innlevert analyse som vanligvis ikke godtas. Usikkerheten knyttet til pasientkarakteristika i komparatorarm og effekt av dagens behandling i komparatorarm gjør at det er usikkerhet knyttet til både relativ effekt, IKER og alvorlighetsgrad.

Hvorvidt en regner at avelumab er kostnadseffektivt eller ikke ved andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom, blir en vurdering av hva som er betalingsvilligheten under stor usikkerhet. Det må forventes stor usikkerhet ved sjeldne sykdommer, og det kan neppe forventes bedre data for avelumab ved merkelcellekarsinom enn det som foreligger p.t. Legemiddelverket



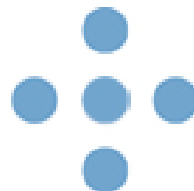
påpeker at avelumab utvilsomt har god effekt, men den relative effekten vs. komparator er ikke kjent og estimatet er beheftet med usikkerhet. Dette er knyttet til lite effektdata for kjemoterapi (komparator). Denne usikkerheten kan neppe reduseres ved innsamling av ytterligere data for avelumab.

Legemiddelverket har i sin eksplorative analyse estimert merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår til [redacted] med en ikke troverdig komparatoreffekt, og kostnadseffektiviteten er estimert til [redacted] i scenario 1 som er antatt like sannsynlig. Med «normal usikkerhet» samsvarer det siste estimatet med en betalingsvillighet man vanligvis har [redacted] i scenario 1 har imidlertid komparatorarmen bedre effekt/prognose, og APT blir i dette scenarioet lavere og med tilhørende lavere betalingsvillighet. I foreliggende analyser er usikkerheten dessuten betydelig rundt flere sentrale parametere. Med redusert betalingsvillighet som følge av svært stor usikkerhet i analysen, [redacted] En eventuell beslutning om å innføre avelumab (Bavencio) i spesialisthelsetjenesten vil kunne bli gjeldende fra 15.01.2021.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	10.11.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	04.05.2020/10.11.2020	
Prisnotat ferdigstilt	26.11.2020	
Saksbehandlingstid	16 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 16 dager.	



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 116- 2020 ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Baricitinib (Olumiant) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

4. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:
Biologiske legemidler 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: EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår ≥ 17 , og DLQI³-skår ≥ 11 .*
- 2. Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3. Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, 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 m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

5. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling, med vedlegg

¹ EASI - Eczema Area and Severity Index

² POEM - Patient Oriented Eczema Measure

³ DLQI - Dermatology Life Quality Index

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at baricitinib (Olumiant) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

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

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

Biologiske legemidler 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: EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår ≥ 17 , og DLQI³-skår ≥ 11 .*
- 2) *Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*

¹ EASI - Eczema Area and Severity Index

² POEM - Patient Oriented Eczema Measure

³ DLQI - Dermatology Life Quality Index

- 3) *Biologisk behandling 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 m differensiertelling, ALAT og Serum-kreatinin.

Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til oppdatert bestilling ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt (eksem) hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Legemiddelverket har vurdert effekt og sikkerhet ved bruk av Olumiant sammenlignet med bruk av dupilumab (Dupixent) til behandling av voksne pasienter med alvorlig atopisk dermatitt som er aktuelle for systemisk behandling. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Eli Lilly og godkjent preparatomtale. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Atopisk dermatitt

Atopisk dermatitt (AD, atopisk eksem), er en kronisk, fluktuerende hudsykdom. De fleste pasientene debuterer med symptomer i det første leveåret, og 70 % av pasientene vil vokse av seg sykdommen før voksen alder. Det er estimert at mellom 2 og 10 % av voksne har AD og mellom 10 og 20 % av disse har moderat til alvorlig AD. Sykdommen er kjennetegnet 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 medfører et relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrrelser og smerter, og er ofte knyttet til andre allergiske lidelser og psykiske plager.

I norsk klinisk praksis brukes ulike diagnostiske verktøy for å vurdere alvorlighetsgrad og effekt av behandling. Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utformet kriterier for bruk av biologiske legemidler, der krav til alvorlighetsgrad er satt til EASI-skår over eller lik 21, POEM-skår ≥ 17 , og DLQI-skår ≥ 11 . I helt spesielle tilfeller der hode og/eller hals er spesielt rammet kan en fravike fra EASI-kravet. Plagene ved og alvorlighetsgraden av atopisk dermatitt kan svinge, og pasienter bør ha hatt moderat til alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger

over en periode på 3-6 måneder. Videre sier retningslinjene at biologiske legemidler kan brukes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, **og** når minst en systemisk behandling er forsøkt. En liste over aktuelle systemiske behandlingsalternativer finnes i tabell 1, side 10-11 i metodevurderingsrapporten.

Alvorlighet og prognosetap

I forbindelse med metodevurderingen av Dupixent har Legemiddelverket vurdert at atopisk dermatitt har et absolutt prognosetap (APT) på 9,6. Det er ikke gjort nye beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er i dag cirka 1000 pasienter som oppfyller kravene til *alvorlig atopisk dermatitt* slik de er spesifisert i behandlingsanbefalingene fra *Norsk forening for dermatologi og venerologi* (NFDV) og i LIS-anbudet. Disse pasientene kan være aktuelle for behandling med biologiske legemidler.

Behandling av alvorlig atopisk dermatitt

Dupilumab (Dupixent) er den eneste godkjente biologiske behandling for alvorlig atopisk dermatitt, og skal brukes sammen med fuktighetskremer og topikale steroider ved behov. NFDV skriver at behandlingen bør avsluttes dersom det etter 16 uker ikke er god nok respons, definert som

- EASI50 (minst 50 % bedring i EASI score)
- minst 4 poeng reduksjon i DLQI
- og/eller minst 4 poeng reduksjon i POEM

Ved god behandlingseffekt og minimal sykdomsaktivitet siste 12 måneder, anbefaler NFDV å stoppe behandlingen fram til eventuelt residiv. For pasienter som oppfyller disse kriteriene, men som av ulike årsaker ikke kan bruke dupilumab eller får effekt av denne behandlingen, finnes det i dag ingen alternativ.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet tror ikke kriteriet for alvorlighetsgrad vil endres selv om nye behandlingsalternativer blir tilgjengelige i LIS-anbudet.

Behandling med baricitinib

Indikasjon

Baricitinib er et småmolekylært medikament indisert til behandling av moderat til alvorlig dermatitt i voksne pasienter som er kandidater for systemisk terapi.

Vurderingen i denne saken omfatter subpopulasjonen med alvorlig atopisk dermatitt.

Baricitinib er også indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig reumatoid artritt.

Virkningsmekanisme

Baricitinib er en selektiv og reversibel Janus-kinase (JAK) hemmer. JAK er en enzymfamilie viktig i intracellulær cytokinmediert signaloverføring involvert i inflammasjon, hematopoiese og immunfunksjon. Baricitinib hemmer JAK1 og JAK2. Virkningen er hurtig innsettende og halveringstiden kort.

Dosering

Baricitinib finnes som 2 mg og 4 mg tabletter, og blir gitt en gang daglig. Standarddosen er 4 mg, men dosereduksjon er aktuelt i eldre pasienter med høy risiko for eller vedvarende infeksjoner, og pasienter med stabil kontroll på sykdommen. Det er krav til kontroll av leverenzym, lymfocytt- og neutrofiltelling, lipidverdier og blodprosent før oppstart og underveis i behandlingen.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene av baricitinib er hyperkolesterolemi, øvre luftveisinfeksjoner, hodepine og kvalme. Herpes zoster-infeksjoner og urinveisinfeksjoner er også rapportert. Legemiddelet gir økt risiko for dyp venetrombose i pasienter med andre risikofaktorer.

Se preparatomtalen for nærmere informasjon.

Behandling i norsk klinisk praksis

Atopisk dermatitt (AD) blir oftest behandlet lokalt med fuktighetskremer og dessuten kremer og salver som inneholder steroider eller kalsinevrinhemmere. Ved utilstrekkelig effekt av slik topikal behandling, kan systemisk terapi forsøkes før eventuelt behandling med biologisk legemiddel. Anbefalinger for bruk av behandling med biologiske legemidler, utarbeidet av NFDV, spesifiserer at minst en systemisk terapi må være forsøkt først. Det er for tiden bare et biologisk legemiddel, Dupixent, inkludert i LIS-anbudet for alvorlig AD.

Komparator

Som det eneste godkjente biologiske legemiddelet til behandling av alvorlig AD, er Legemiddelverket enig i bruk av dupilumab med markedsført dosering 300 mg annenhver uke (subkutan injeksjon) i kombinasjon med topikale steroider som komparator i den indirekte sammenligningen.

Innsendt effektdokumentasjon

En indirekte sammenligning (ITC) ligger til grunn i denne vurderingen av relativ effekt mot relevant komparator, Dupixent. Innsendt ITC inkluderer analyser for pasientpopulasjoner fra fire studier, og inkluderer sammenligninger av endepunktene som lå til grunn i metodevurderingen for Dupixent. Analysene viser lik effekt for endepunktene EASI75 (minst 75 % bedring i Eczema Area Severity Index), livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men dårligere effekt for endepunktet EASI50 + minst 4 poeng bedring i DLQI-skår (Dermatology Life Quality Index) sammenlignet med Dupixent.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene av Olumiant er hyperkolesterolemi, øvre luftvegsinfeksjoner, herpes zoster, hodepine og kvalme. Forekomsten av alvorlige bivirkninger er tilnærmet lik for Olumiant og Dupixent.

Effekt og sikkerhet av Olumiant er godt dokumentert. Relativ effekt og sikkerhet sammenlignet med Dupixent er dokumentert.

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har kontaktet mener effekten på livskvalitet, med bedre søvn og mindre kløe, er en minst like viktig parameter å vurdere som en ren reduksjon i EASI-skår. Ettersom det for pasienter med en kronisk sykdom som AD er lite prognosetap knyttet til å

prøve ut et legemiddel i 16 uker før effektvurdering, bør ikke små forskjeller i effektmål nødvendigvis stå i veien for at begge legemidlene kan brukes som alternativ til behandling av voksne pasienter med alvorlig AD som er aktuelle for systemisk behandling. Langtidseffekten er usikker da ingen analyser for senere tidspunkt er tilgjengelige.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra Eli Lilly, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 13. november 2020.*

Baricitinib er vurdert som faglig likeverdig med dupilumab. Vurderingen er verifisert av spesialister i dermatologi.

Dupilumab inngår i det kommende LIS 2106b TNF BIO anbudet for behandling av atopisk eksem. Konkurransen har oppstart 1.2.2021.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med baricitinib er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen er ikke vurdert til å ha eventuelle fordeler ved behandling med baricitinib, for eksempel bedre effekt eller sikkerhet enn dupilumab som kan rettferdiggjøre en høyere pris i behandlingen av alvorlig atopisk eksem for voksne.

Pristilbud

Baricitinib er allerede i bruk i spesialisthelsetjenesten for behandling av revmatoid artritt, og har inngått i LIS TNF BIO anbudet over flere år. Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Lilly fått bekreftet at innlevert anbudspris (15.10.2020) for baricitinib til det kommende LIS 2106b TNF BIO anbudet også skal legges til grunn for vurderingen av den nye indikasjonen alvorlig atopisk eksem i Nye Metoder.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
407393	Olumiant tab 2mg, 28 stk	10685,60	
579910	Olumiant tab 4mg, 28 stk	10685,60	

TNF BIO 2106b-anbudet

Det er i dag kun dupilumab som er besluttet innført i spesialisthelsetjenesten i behandling av alvorlig atopisk eksem for voksne. [REDACTED]

I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av baricitinib sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på innkommende tilbud i LIS 2106b TNF BIO. Dupilumab inngår i det kommende TNF BIO 2106b-anbudet for behandling av alvorlig atopisk eksem.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Dupilimab (Dupixent)- Legemiddelkostnad for atopisk eksem basert på anbudspriser i LIS 2106b TNF BIO.

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Dupilumab (Dupixent)			

Anbudspris for dupilumab LIS 2106b TNF BIO er identisk med godkjent pris i Beslutningsforum.

Baricitinib (Olumiant) - Legemiddelkostnad for atopisk eksem basert på anbudspris inngitt i kommende anbud LIS 2106b TNF BIO

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Baricitinib (Olumiant)			

Dersom Beslutningsforum beslutter å innføre baricitinib i behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne, vil preparatet kunne innføres i spesialisthelsetjenesten uten forsinkelse. Ettersom alvorlig atopisk dermatitt er inkludert i LIS 2106b TNF BIO anbudet vil det inngå i neste konkurranse. Konkurransen har oppstart 1.2.2021. Baricitinib er allerede i bruk i spesialisthelsetjenesten for revmatoid artritt.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Med en behandlingskostnad på [redacted] første år og tilsvarende i påfølgende år, [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Sykehusinnkjøp mener at dersom Beslutningsforum beslutter å innføre baricitinib i behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne bør tilsvarende krav som for dupilimab legges til grunn. Kravet er at behandlingen skal gjennomføres i tråd med veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

Biologiske legemidler skal forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad.

Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller et privat ideelt sykehus med avtale med et regionalt helseforetak med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder, og alle skal være oppfylt:

- 1) Krav til alvorlighet: EASI4-skår over eller lik 21, POEM5-skår ≥ 17 , og DLQI6-skår ≥ 11 .
- 2) Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.
- 3) Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, skal denne stoppes etter 16 uker.

2) Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder skal det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen.

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

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

Vurdering fra fagdirektørene

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

Denne metodevurderingen omfatter kun behandling med baricitinib (Olumiant) til pasienter med alvorlig atopisk dermatitt hvor systemisk behandling er indisert, og hvor man ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

Baricitinib kan være et alternativ til dupilumab i behandling av alvorlig atopisk eksem. Ettersom det for pasienter med en kronisk sykdom som atopisk dermatitt er lite prognosetap knyttet til å prøve ut et legemiddel i 16 uker før effektvurdering, bør ikke små forskjeller i effektmål nødvendigvis stå i veien for at begge legemidlene kan brukes som alternativ til behandling av voksne pasienter med alvorlig atopisk dermatitt som er aktuelle for systemisk behandling. Baricitinib og dupilumab kan på denne bakgrunn inngå i anbudskonkurranse.

Fagdirektørene anbefaler at baricitinib (Olumiant) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Legemiddelverket har vurdert effekt og sikkerhet ved bruk av baricitinib sammenlignet med bruk av dupilumab.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei

	Metode	Kommentar
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja, til pasienter med alvorlig atopisk dermatitt, i tråd med veiledende anbefalinger fra NFVD.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 13. november 2020
4. Lenke til metodevurdering
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_007_Baricitinib_Olumiant_hurtig%20metodevurdering%20off%20versjon%20oppdatert.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

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

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo 27.11.2020

Sak til beslutning ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 27.11.2020 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 ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.02.2020
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	30.03.2020
Kontakt med produsent opprettet	30.03.2020, revidert bestilling 02.07.2020
Dokumentasjon mottatt	24.06.2020
Start metodevurdering	24.06.2020
Fageksperter kontaktet første gang	21.09.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	28.08.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	04.11.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	27.11.2020
Dato mottatt i RHF-ene	27.11.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 28.08.2020, 18.09.2020, 06.10.2020, 10.10.2020, mottatt 11.09.2020, 22.09.2020, 21.10.2020, 13.10.2020
Dato for ny pris gitt	15.10.2020- bekreftet
Dato for prisnotat	13.11.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	134 dager hvorav 33 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 101 dager.

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 13. november 2020

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

ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

Bakgrunn

Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet av baricitinib mot dupilumab, og sier i sin metoderapport at baricitinib er godt dokumentet med hensyn til effekt og sikkerhet i behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling (ID2020_007). Baricitinib er vurdert som faglig likeverdig med dupilumab. Vurderingen er verifisert av spesialister i dermatologi.

Beslutningsforum besluttet 24.02.2020 at dupilumab kan tas i bruk i behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne > 18 år (ID2019_082), og til behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år (ID2019_015). Behandlingen skal gjennomføres i tråd med veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Dupilumab inngår i det kommende LIS 2106b TNF BIO anbudet for behandling atopisk eksem. Konkurransen har oppstart 1.2.2021.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med baricitinib er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen er ikke vurdert til å ha eventuelle fordeler ved behandling med baricitinib, for eksempel bedre effekt eller sikkerhet enn dupilumab som kan rettferdiggjøre en høyere pris i behandlingen av alvorlig atopisk eksem for voksne.

Pristilbud

Baricitinib er allerede i bruk i spesialisthelsetjenesten for behandling av revmatoid artritt, og har inngått i LIS TNF BIO anbudet over flere år. Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Lilly fått bekreftet at innlevert anbudspris (15.10.2020) for baricitinib til det kommende LIS 2106b TNF BIO anbudet også skal legges til grunn for vurderingen av den nye indikasjonen alvorlig atopisk eksem i Nye Metoder.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
407393	Olumiant tab 2mg, 28 stk	10685,60	
579910	Olumiant tab 4mg, 28 stk	10685,60	



TNF BIO 2106b-anbudet

Det er i dag kun dupilumab som er besluttet innført i spesialisthelsetjenesten i behandling alvorlig atopisk eksem for voksne. [REDACTED]

I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av baricitinib sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på innkommende tilbud i LIS 2106b TNF BIO. Dupilumab inngår i det kommende TNF BIO 2106b-anbudet for behandling alvorlig atopisk eksem.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Dupilumab (Dupixent)- Legemiddelkostnad for atopisk eksem basert på anbudspriser i LIS 2106b TNF BIO.

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Dupilumab (Dupixent)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Anbudspris for dupilumab LIS 2106b TNF BIO er identisk med godkjent pris i Beslutningsforum.

Baricitinib (Olumiant) - Legemiddelkostnad for atopisk eksem basert på anbudspris inngitt i kommende anbud LIS 2106b TNF BIO

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Baricitinib (Olumiant)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dersom Beslutningsforum beslutter å innføre baricitinib i behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne vil preparatet kunne innføres i spesialisthelsetjenesten uten forsinkelse. Ettersom alvorlig atopisk dermatitt er inkludert i LIS 2106b TNF BIO anbudet vil det inngå i neste konkurranse. Konkurransen har oppstart 1.2.2021. Baricitinib er allerede i bruk i spesialisthelsetjenesten for revmatoid artritt.

Oppsummering

Med en behandlingskostnad på [REDACTED] første år og tilsvarende i påfølgende år, [REDACTED]

Sykehusinnkjøp mener at dersom Beslutningsforum beslutter å innføre baricitinib i behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne bør tilsvarende krav som for dupilumab legges til grunn. Kravet er at behandlingen skal gjennomføres i tråd med veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

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



Følgende startkriterier gjelder, og alle skal være oppfylt:

- 1) Krav til alvorlighet: EASI4-skår over eller lik 21, POEM5-skår ≥ 17 , og DLQI6-skår ≥ 11 .
- 2) Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.
- 3) Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.

Følgende stoppkriterier gjelder:

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

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

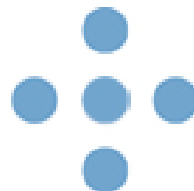
Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensiantelling, ALAT og Serum-kreatinin.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Tommy Juhl Nielsen
Avdelingsleder Nye Metoder

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	06-11-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	09-11-2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	09 -11-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	13 -11-2020	
Saksbehandlingstid:	4 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 33 dager.	



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 117- 2020 ID2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (allo HSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke – malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (allo HSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke – malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin kan innføres til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. januar 2021.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

*Vedlegg: Notat ID2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til
forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (allo
HSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke – malign sykdom, og hos pediatriske
pasienter eldre enn én måned med malign sykdom, med vedlegg*

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (allo HSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke – malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin kan innføres til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.

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

Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. januar 2021.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av treosulfan i henhold til bestilling *ID2018_077: Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom,*

og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Medac og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Medac leverte en analyse av treosulfan i kombinasjon med fludarabin som er sammenlignet med busulfan i kombinasjon med fludarabin i en kostnad per QALY-analyse. Både treosulfan og busulfan er alkyliserende legemidler som i dag er i bruk i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket vurderer at busulfan er relevant komparator for analysen. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen valgt å gjøre en forenklet analyse basert på innsendt dokumentasjon og vurderinger fra de kliniske ekspertene. Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Trecondi er et legemiddel indisert som del av forbehandling (kondisjonering) før alloHSCt (mottak av stamceller fra en annen person) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter med malign sykdom. Den generelle kliniske effekten ved bruk av Trecondi til kondisjonering før alloHSCt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT).

Om kondisjonering og alloHSCt behandling

AlloHSCt er en potensielt kurativ behandling for en rekke kreftformer og andre ikke-maligne sykdommer. Indikasjonen for alloHSCt varierer fra sykdom til sykdom, og påvirkes i tillegg av faktorer som cytogenetiske variasjoner, respons på tidligere behandling, pasientens alder og funksjonsstatus, og tilgang på en egnet donor. Pasienter som skal gjennomgå alloHSCt mottar først kondisjonering (forbehandling) bestående av en kombinasjon av flere typer kjemoterapi, av og til i kombinasjon med helkroppsbestråling (TBI). Det er ulike kondisjoneringsregimer ved forbehandling før transplantasjon. Relativt unge og friske pasienter vil ofte være kandidater for myeloablative (benmargsutryddende) kondisjonering (MAC). Slik kondisjonering har høy toksisitet, og pasienter med høyere alder og/eller komorbiditet vil derfor vanligvis være kandidater for kondisjonering med redusert intensitet. Ikke-myeloablative kondisjonering/doseredusert kondisjonering (RIC) er behandling som ikke ødelegger pasientens beinmarg, men hemmer immunforsvaret kraftig slik at givercellene (T-lymfocytter og dreperceller) vil bekjempe, og ved vellykket resultat drepe svulstcellene i beinmargen. De vanligste maligne tilstandene hvor alloHSCt utføres i dag er blodkreftsykdommer som AML (Akutt myelogen leukemi), etterfulgt av ALL (Akutt lymfoblastisk leukemi), MDS (Myelodysplastisk syndrom) og non-Hodgkin lymfom. De vanligste ikke-maligne tilstandene hvor alloHSCt utføres er beinmargssvikt, etterfulgt av primære immunsvikter og talassemi.

Alvorlighet og prognosetap

AlloHSCt er en potensielt kurativ behandling av en rekke ulike sykdommer/tilstander, og det kan være et stort spenn i alvorlighetsgraden blant de forskjellige underliggende sykdommene som behandles.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Treosulfan har vært benyttet til kondisjonering før alloHSCt av voksne og pediatriske pasienter i norsk klinisk praksis siden 2014, men inntil Trecondi fikk europeisk MT i 2019 er det treosulfanpreparater uten norsk MT som er blitt benyttet. Ifølge norske kliniske eksperter er treosulfan-basert kondisjonering i dag standardbehandling for voksne pasienter med

myelodysplastisk syndrom (MDS) og kronisk myelomonocytiske leukemi (KMML), med unntak av de yngste pasientene (under cirka 40–50 år) med høyrisikosykdom, som vanligvis får kondisjonering med myeloablative regimer. Treosulfan er også i økende grad tatt i bruk ved kondisjonering av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML), men da også fortrinnsvis til pasienter som på grunn av faktorer som høy alder og komorbiditet vurderes å ikke tåle kondisjonering med et benmargsutryddende (myeloablativ) kondisjoneringsregime (MAC-regime). Treosulfan-basert kondisjonering før alloHSCT er etablert behandling av barn med MDS og enkelte ikke-maligne tilstander i norsk klinisk praksis. Det er også generelt som et alternativ til busulfan-basert eller helkropsstråling (TBI)-basert kondisjonering dersom det foreligger medisinske holdepunkter for å anta at barnet er predisponert til økt toksisitet av busulfan og/eller TBI. Ifølge klinikerne blir ikke treosulfan benyttet til kondisjonering før alloHSCT av voksne pasienter med ikke-malign sykdom i Norge. Implementeringen av treosulfan-baserte kondisjoneringsregimer har bidratt til at alloHSCT kan tilbys til langt flere pasienter med godt behandlingsresultat enn man ellers kunne gjort.

Kondisjonering før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon

Behandling med treosulfan

Indikasjon

Treosulfan i kombinasjon med fludarabin er indisert som del av forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.

Virkningsmekanisme

Treosulfan er et alkyliserende legemiddel. Inne i kroppen omdannes treosulfan til andre stoffer, som kalles epoksider. Epoksidene bindes til DNA i celler som deler seg hyppig, spesielt i beinmargen, og bidrar til at cellene dør. Hvordan treosulfan virker og benyttes ved kondisjonering *forklares nærmere i kapittel 1.4.2. side 13-15 i metodevurderingsrapporten.*

Treosulfan gis sammen med fludarabin, og av og til også tiotepa, dette er legemidler med andre og komplementære cytotoxiske virkemåter enn treosulfan.

Dosering

(Dag 0 er dagen for allogen stamcelleinfusjon)

Voksne med malign sykdom: Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin

Voksne med ikke-malign sykdom: - Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin, med eller uten tiotepa.

Pediatriske pasienter med malign sykdom: - Treosulfan gis i kombinasjon med fludarabin, med eller uten tiotepa.

For mer detaljert beskrivelse av dosering ved de ulike indikasjoner, se side 12 i rapporten.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene som er rapportert blant barn og voksne som mottar kondisjonering med treosulfan inkluderer infeksjoner, kvalme, stomatitt, oppkast, diare og magesmerter. Blant voksne er også utmattethet, febril nøytropeni og økte nivåer av bilirubin vanlige bivirkninger.

Effektdokumentasjon

En åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie sammenlignet utfall ved treosulfan-basert kondisjonering med busulfan-basert kondisjonering, blant voksne pasienter med AML og MDS som ikke var kandidater for myeloablative kondisjonering som følge av høy alder og/eller komorbiditet. Etter en median oppfølgingstid på 29 måneder var det observert statistisk signifikant bedre utfall i treosulfan-armen sammenlignet med busulfan-armen i studien (HR: 0,64; 95 % KI: 0,49, 0,84; $p=0,0005787$) for det primære endepunktet hendelsesfri overlevelse (EFS). Også for det sekundære utfallsmålet totaloverlevelse (OS) ble det observert en statistisk signifikant gevinst i treosulfan-gruppen sammenlignet med busulfan-gruppen (HR: 0,64; 95 % KI: 0,48, 0,87; $p=0,0037$). Ved siste datakutt var i alt 81 pasienter (30,2 %) i treosulfan-gruppen døde sammenlignet med 112 pasienter (39,6 %) i busulfan-gruppen. Effekten av treosulfan-basert kondisjonering er også undersøkt på pediatriske pasienter med malign sykdom i en enarmet fase II-studie. I den offentlige utredningsrapporten fra EMA¹ ble det konkludert med at resultatene fra den pediatriske studien var minst like gode som tidligere publisert pediatrisk data for treosulfan- og busulfan-basert kondisjonering. Det ble også påpekt at, som forventet, var overlevelsen blant pediatriske pasienter høyere enn i voksne pasientpopulasjoner.

Treosulfan-basert kondisjonering for alloHSCT blant pasienter med ikke-malign sykdom

I henhold til preparatomtalen er treosulfan godkjent til kondisjonering før alloHSCT også hos pasienter med ikke-malign sykdom. Det ble ikke gjennomført noen egne kliniske studier spesifikt blant denne pasientpopulasjonen i forbindelse med MT-prosessen til treosulfan. Basert på resultater fra eldre studier hvor effekten av treosulfan-basert kondisjonering ble benyttet på pasienter med ikke-malign sykdom, samt den gunstige effekt- og sikkerhetsprofilen til treosulfan, vurderte EMA det dithen at det var akseptabelt å ekstrapolere data fra fase III-studien MC-FludT.14/L II til og også omfatte voksne pasienter med ikke-malign sykdom.

For fullstendig oversikt over og omtale av innsendt klinisk dokumentasjon, se rapporten kapittel 2, side 16-24 i rapporten.

Kostnader

Ved kondisjonering før alloHSCT hos voksne pasienter med malign sykdom er legemiddelkostnadene ved treosulfanbasert kondisjonering noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering, se tabell under.

Legemiddelkostnader kostnader for treosulfan og busulfan ved kondisjonering før alloHSCT (eks mva) (Udiskontert)	
Treosulfan	kr 101 713
Busulfan	kr 39 396
Differanse	kr 62 317

De totale behandlingskostnadene ved kondisjonering før alloHSCT og gjennomføring av alloHSCT summerer seg til godt over 1 million NOK ettersom gjennomføringen av selve transplantasjonen er svært kostbar. Legemiddelkostnadene knyttet til kondisjonering utgjør en svært liten andel av de totale kostnadene ved å gjennomføre alloHSCT.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfanbasert kondisjonering i gjennomsnitt er kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser som tilbakefall av sykdom/sykdomsprogresjon, transplantatsvikt, transplantasjonsrelatert mortalitet og GvHD

¹ EMA – European Medicines Agency

(transplantat mot vert-sykdom) sammenlignet med busulfan for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen ikke tallfestet størrelsen på denne kostnadsbesparelsen.

Legemiddelkostnadene ved treosulfanbasert kondisjonering er også noe høyere sammenlignet med busulfan ved behandling av pediatriske pasienter.

Legemiddelkostnader ved kondisjonering av pediatriske pasienter (maks AUP, eks mva)		
Busulfanbasert kondisjonering	kr	36 126
Treosulfan inkl. tiotepa	kr	97 441
Treosulfan eks. tiotepa	kr	65 152
Differanse	Kr	29 026 – 61 315

Det foreligger ikke direkte sammenlignende studiedata mellom treosulfan og busulfan for pediatrisk pasientpopulasjonen, men erfaringer fra norsk klinisk praksis antyder en lavere forekomst av GvHD ved treosulfan- sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering for disse pasientene. Dette bidrar til potensielt å redusere denne kostnadsforskjellen mellom kondisjoneringsregimene gjennom hele behandlingsforløpet til pasientene.

Legemiddelkostnadene knyttet direkte til kondisjonering før alloHSCT for pediatriske pasienter utgjør en svært beskjeden del av totalkostnaden ved alloHSCT, som er estimert til om lag 1,7 millioner NOK per pasient.

Budsjettkonsekvenser

Siden treosulfan-basert kondisjonering ble tatt i bruk i norsk klinisk praksis har spesialisthelsetjenestens legemiddelutgifter til preparatet variert fra cirka 4–6 millioner NOK årlig. Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at dette vil endre seg vesentlig i årene fremover.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en dokumentert effektgevinst ved kondisjonering før alloHSCT med treosulfan sammenlignet med busulfan, blant voksne pasienter med malign sykdom som ikke er kandidater for standard myeloabaltiv kondisjonering. Denne pasientpopulasjonen utgjør også en betydelig del av de pasientene som får kondisjonering i klinisk praksis i dag.

Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom treosulfan og annen relevant kondisjonering for pediatriske pasienter med malign sykdom, men effekten ved kondisjonering med treosulfan antas å være minst like god som ved kondisjonering med busulfan.

Legemiddelkostnadene er også noe høyere ved treosulfan-basert kondisjonering sammenlignet med busulfanbasert kondisjonering, men det kan ikke utelukkes at mye av dette spares inn igjen som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser også for denne pasientpopulasjonen.

For både voksne og pediatriske pasienter utgjør legemiddelkostnadene knyttet direkte til kondisjonering før alloHSCT en svært beskjeden del av totalkostnaden ved alloHSCT, som er estimert til om lag 1,0 millioner NOK per pasient for voksne og 1,7 millioner NOK per pasient for barn.

Pristilbud

Medac har 18.11.2020 etter prisforhandling gitt pristilbud, *se notat fra Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS), datert 24. november 2020.*

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
571973	Trecondi, pulver til infusjonsvæske, oppløsning, 1g	1539,50	
385994	Trecondi, pulver til infusjonsvæske, oppløsning, 5g	7552,40	

Dette tilsvarer en kostnad per behandling på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet utfra kroppsoverflate 1,73 med dosering i henhold til SPC uten legemiddelsvinn.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket om oppdaterte analyser med gjeldende LIS-priser og den tilbudte LIS-prisen på Trecondi.

Se tabellene i notatet fra Sykehusinnkjøp for kostnader og kostnadsdifferanser ved LIS-AUP-priser ved de ulike tilstander. Med LIS-priser blir kostnadsforskjellene noe større (treosulfan-basert kondisjonering dyrere enn busulfan-basert kondisjonering).

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Treosulfan har vært i bruk til kondisjonering av voksne og barn med malign sykdom som skal gjennomgå alloHSCT siden 2014 i norsk klinisk praksis.

I en studie blant voksne pasienter med akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom som ikke var kandidater for myeloablative kondisjonering som følge av høy alder og/eller komorbiditeter ble det vist at treosulfan-basert kondisjonering hadde bedre effekt enn busulfan-basert kondisjonering på hendelsesfri overlevelse og totaloverlevelse. Effekt av treosulfan-basert kondisjonering er også undersøkt på pediatriske pasienter med malign sykdom i en enarmet fase II-studie.

Hos voksne pasienter med malign sykdom er legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering, men Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfan-basert kondisjonering i gjennomsnitt er kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser sammenlignet med busulfan.

Hos pediatriske pasienter er legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering, men Legemiddelverket mener differansen potensielt kan veies opp av lavere forekomst av hendelser etter alloHSCT.

Differansen blir noe større når analysene gjøres med LIS-priser, men Sykehusinnkjøp mener ikke at konklusjonen vil være endret og anbefaler derfor at metoden innføres.

Det er ingen klinisk praksis for bruk av treosulfan- eller busulfan-basert kondisjonering hos voksne pasienter med ikke-malign sykdom i Norge. Det er ikke utført effektstudier i denne populasjonen, men pasientene er inkludert i regulatorisk godkjent indikasjon. Kostnadsanalysen for denne populasjonen, og vurderingene fra Legemiddelverket, fremstår med større usikkerhet enn for voksne og pediatriske pasienter med malign sykdom.

Informasjon om refusjon av treosulfan (Trecondi) i andre land

Treosulfan med fludarabin er anbefalt i England som et alternativ for kondisjonering før alloHSCT for personer med malign sykdom, hvor et regime med redusert intensitet, slik som lav-

dose busulfan med fludarabin, ville være egnet². Grunnet mangel på dokumentasjon, var det ikke mulig å lage en anbefaling for barn eller pasienter som kunne tolerere høyintensiv myeloablative regime.

Det er ikke funnet beslutning om dette legemiddelet i andre aktuelle land.

Vurdering fra fagdirektørene

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

AlloHSCT er en potensielt kurativ behandling av en rekke ulike sykdommer/tilstander. Treosulfan har vært benyttet til kondisjonering før alloHSCT av voksne og pediatriske pasienter i norsk klinisk praksis siden 2014, men inntil Trecondi fikk europeisk MT i 2019 er det treosulfanpreparater uten norsk MT som er blitt benyttet.

Implementeringen av treosulfan-baserte kondisjoneringsregimer har bidratt til at alloHSCT kan tilbys til langt flere pasienter med godt behandlingsresultat enn man ellers kunne ha gjort.

Det er en dokumentert effektgevinst ved kondisjonering før alloHSCT med treosulfan sammenlignet med busulfan, blant voksne pasienter med malign sykdom som ikke er kandidater for standard myeloablative kondisjonering. Kostnadene ved bruk av treosulfan er noe høyere enn ved kondisjonering ved bruk av busulfan.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfanbasert kondisjonering i gjennomsnitt er kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser som tilbakefall av sykdom/sykdomsprogresjon, transplantatsvikt, transplantasjonsrelatert mortalitet og GvHD (transplantat mot vert-sykdom) sammenlignet med busulfan for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen ikke tallfestet størrelsen på denne kostnadsbesparelsen.

Legemiddelkostnadene ved treosulfanbasert kondisjonering er også noe høyere sammenlignet med busulfan ved behandling av pediatriske pasienter.

De totale behandlingskostnadene ved kondisjonering før alloHSCT og gjennomføring av alloHSCT summerer seg til godt over 1 million NOK ettersom gjennomføringen av selve transplantasjonen er svært kostbar. Legemiddelkostnadene knyttet til kondisjonering utgjør en svært liten andel av de totale kostnadene ved å gjennomføre alloHSCT.

Fagdirektørene anbefaler at treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin kan innføres til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.

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

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta640/chapter/1-Recommendations>

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

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 24. november 2020
3. Logg metodevurdering
4. Lenke til metodevurdering
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_077_Treosulfan_Trecondi_kombinasjonsbehandling%C3%B8r%20alloHSCT-%20metodevurdering%20-%20offentlig.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

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

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo 01.12.2020

Sak til beslutning: ID2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.12.2020 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 ID 2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling(kondisjonering) før alloHSCT hos voksne pasienter med malign og ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.08.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	24.09.2018
Kontakt med produsent opprettet	21.08.2018
Dokumentasjon mottatt	20.02.2020
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	30.04.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	11.06.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	05.10.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	01.12.2020
Dato mottatt i RHF-ene	01.12.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	18.11.2020
Dato for prisnotat	24.11.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID 2018_077 Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling(kondisjonering) før alloHSCT hos voksne pasienter med malign og ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	228 dager

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 24. november 2020

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

ID2018_077: Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogeen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom

Bakgrunn

Vi viser til ID2018_077, metodevurdering fra Legemiddelverket av 5.10.2020. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av treosulfan i en forenklet analyse basert på innsendt dokumentasjon og vurderinger fra kliniske eksperter. I metodevurderingen er treosulfan-basert kondisjonering før allogeen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) sammenlignet med busulfan-basert kondisjonering for voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom og for pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.

Vi viser videre til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 25.09.2019 der de regionale fagdirektørene gav unntak på gruppenivå inntil saken er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder.

AlloHSCT er overføring av fremmede (ikke kroppsegne) stamceller fra en donors benmarg, og er en potensielt kurativ behandling ved flere maligne og ikke-maligne blodsykdommer. Før alloHSCT gis forbehandling (kondisjonering) hvor evt. kreftceller og pasientens egen benmargsfunksjon og immunforsvar settes ut av spill. Kondisjonering består av kombinasjon av flere typer kjemoterapi, av og til i kombinasjon med helkroppsbestråling. Det er ulike kondisjoneringsregimer ved forbehandling før transplantasjon. Benmargsutryddende (myeloablativ) forbehandling (MAC) er høydosebehandling med cellegift med hensikt å utrydde pasientens beinmarg for å drepe kreftceller og gjøre plass til ny benmarg, samt undertrykke pasientens immunforsvar for å redusere for at de transplanterte stamcellene avstøtes. Ikke-myeloablativ kondisjonering/doseredusert kondisjonering (RIC) er behandling som ikke ødelegger pasientens beinmarg, men hemmer immunforsvaret kraftig slik at givercellene vil bekjempe, og ved vellykket resultat, drepe svulstcellene i beinmargen

Treosulfan har vært i bruk til kondisjonering (RIC) av voksne og barn med malign sykdom som skal gjennomgå alloHSCT siden 2014 i norsk klinisk praksis, via legemidler på godkjenningsfritak. Trecondi fikk innvilget MT i juni 2019, og er det første treosulfan-legemiddelet med europeisk MT.



Pristilbud

Medac har 18.11.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
571973	Trecondi, pulver til infusjonsvæske, oppløsning, 1g	1539,50	
385994	Trecondi, pulver til infusjonsvæske, oppløsning, 5g	7552,40	

Dette tilsvarer en kostnad per behandling på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet utfra kroppsoverflate 1,73 med dosering i henhold til SPC uten legemiddelsvinn.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket om oppdaterte analyser med gjeldene LIS-priser og den tilbudte LIS-prisen på Trecondi.

Voksne pasienter med malign sykdom

Legemiddelverket vurderer at det er en dokumentert effektgevinst ved kondisjonering før alloHSCt med treosulfan sammenlignet med busulfan, blant voksne pasienter med malign sykdom som ikke er kandidater for standard myeloablativ kondisjonering.

Legemiddelkostnader – voksne med malign sykdom	Maks AUP eks mva	LIS-AUP eks mva
Treosulfan-basert kondisjonering ¹	101 713	
Busulfan-basert kondisjonering	39 396	
Differanse	62 396	

¹ fra metodevurderingen. Baserer seg på noe høyere dosering (14g/m²) enn angitt i SPC.

I metodevurderingen konkluderer Legemiddelverket at legemiddelkostnadene knyttet til selve kondisjoneringen er om lag 60 000 NOK (priser oppgitt i maks AUP) høyere ved treosulfan-basert kondisjonering enn ved busulfan-basert kondisjonering. Dette utgjør en liten andel av de totale kostnadene ved alloHSCt, som er estimert til å koste om lag 1 million NOK per pasient. Siden det er lavere forekomst av tilbakefall av sykdom/sykdomsprogresjon og mindre toksisitet/GvHD ved treosulfan-basert kondisjonering, mener Legemiddelverket det er sannsynlig at totalkostnaden gjennom hele sykdomsforløpet i gjennomsnitt er lavere ved treosulfan-basert kondisjonering enn ved busulfan-basert kondisjonering blant voksne pasienter med malign sykdom som ikke er kandidater for standard myeloablativ kondisjonering. Legemiddelverket anfører at når det i tillegg foreligger en nyttegevinst ved treosulfan-basert kondisjonering, spesielt i form av OS-gevinst, resulterer dette i at det er sannsynlighetsovervekt for at dette kondisjoneringsregimet er dominant i forhold til busulfan.

Legemiddelverket poengterer at de ikke har tallfestet størrelsen på verken nyttegevinsten eller kostnadsbesparelsen ved treosulfan-basert kondisjonering.

Pediatrike pasienter med malign sykdom

Legemiddelverket antar at effekten ved kondisjonering med treosulfan er minst like god som ved kondisjonering med busulfan for pediatrike pasienter med malign sykdom, men det foreligger ikke direkte sammenlignende studier for denne populasjonen.



Legemiddelkostnader – barn med malign sykdom	Maks AUP eks mva	LIS-AUP eks mva
Treosulfan-basert kondisjonering inkl. tiotepa	97 441	
Treosulfan-basert kondisjonering eks. tiotepa	65 152	
Busulfan-basert kondisjonering	36 126	
Differanse	29 026 – 61 315	

I metodevurderingen skriver Legemiddelverket at legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering blant pediatrike pasienter er noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering. Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at det erfaringsmessig er noe lavere forekomst av toksisitet og GvHD ved treosulfan sammenlignet ved busulfan.

Legemiddelverket mener dette potensielt kan bidra til å redusere kostnadsforskjellen mellom behandlingene gjennom hele behandlingsløpet til de pediatrike pasientene. Totalt sett utgjør legemiddelkostnadene knyttet til selve kondisjoneringen en svært liten del av den totale kostnaden blant barn som gjennomgår alloHSCT. Kostnadene ved alloHSCT for barn er høyere enn for voksne, og ifølge DRG-vektene for disse pasientene er totalkostnaden for alloHSCT estimert til om lag 1,7 millioner NOK

Voksne pasienter med ikke-malign sykdom

Ifølge metodevurderingen benyttes ikke treosulfan til kondisjonering av voksne pasienter med ikke-malign sykdom i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har likevel beregnet legemiddelkostnadene ved kondisjonering med busulfan- og treosulfan-baserte regimer for voksne pasienter med ikke-malign sykdom, i henhold til gjeldende bestilling. Alle beregningene tar utgangspunkt i medikamentenes godkjente preparatomtaler. Treosulfan kan gis med eller uten tiotepa til disse pasientene, så beregningene presenteres for begge alternativer

Legemiddelkostnader – voksne pasienter med ikke-malign sykdom	Maks AUP eks mva	LIS-AUP eks mva
Treosulfan-basert kondisjonering inkl. tiotepa	162 404	
Treosulfan-basert kondisjonering eks. tiotepa	93 928	
Busulfan-basert kondisjonering	40 868	
Differanse	53 060 – 121 536	

Legemiddelverket skriver at legemiddelkostnadene ved kondisjonering med treosulfan er høyere enn med busulfan for voksne pasienter med ikke-malign sykdom, spesielt ved tillegg av tiotepa. Hvordan kostnadene utvikler seg gjennom sykdomsforløpet til disse pasientene er ikke kjent. EMA konkluderte med at resultatene fra fase III-studien på voksne pasienter med malign sykdom kunne ekstrapoleres til å også omfatte voksne pasienter med ikke-malign sykdom. På bakgrunn av dette kan ikke Legemiddelverket utelukke at treosulfan-basert kondisjonering er potensielt kostnadsbesparende per pasient sammenlignet med busulfan på sikt, på bakgrunn av mulig redusert forekomst av tilbakefall/progresjon og toksisitet/GvHD – tilsvarende som for voksne pasienter med malign sykdom.

Budsjettkonsekvenser

Treosulfan har siden 2014 vært i bruk til kondisjonering av voksne og barn med malign sykdom som skal gjennomgå alloHSCT. Spesialisthelsetjenestens legemiddelutgifter til treosulfan har variert



mellom ca. 4-6 millioner NOK årlig. Prisen på uregistrert treosulfan har variert betydelig siden 2014, den tilbudte LIS-pris ligger hovedsakelig lavere enn prisnivået på uregistrerte pakninger. Legemiddelverket mener en fortsettelse av praksis med treosulfan-basert kondisjonering sannsynligvis ikke vil føre til at legemiddelutgiftene til treosulfan vil endre seg vesentlig. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfan-basert kondisjonering i gjennomsnitt kan være kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare bivirkninger og hendelser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet er allerede omfattet av Sykehusinnkjøp sin anskaffelse, uten rangering. Dersom Trecondi blir besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 14.12.2020, kan bruken av legemidlet videreføres. Tilbudt pris vil gjelde fra 15. Januar 2021.

Informasjon om refusjon av treosulfan (Trecondi) i andre land

Treosulfan med fludarabin er anbefalt i England som et alternativ for kondisjonering før alloHSCT for personer med malign sykdom, hvor et regime med redusert intensitet, slik som lav-dose busulfan med fludarabin, ville være egnet¹. Grunnet mangel på dokumentasjon, var det ikke mulig å lage en anbefaling for barn eller pasienter som kunne tolerere høyintensiv myeloablative regime. Sykehusinnkjøp har ikke funnet at legemidlet har beslutning i andre relevante land.

Oppsummering

Treosulfan har vært i bruk til kondisjonering av voksne og barn med malign sykdom som skal gjennomgå alloHSCT siden 2014 i norsk klinisk praksis.

I en studie blant voksne pasienter med akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom som ikke var kandidater for myeloablative kondisjonering som følge av høy alder og/eller komorbiditeter ble det vist at treosulfan-basert kondisjonering hadde bedre effekt enn busulfan-basert kondisjonering på hendelsesfri overlevelse og totaloverlevelse. Effekt av treosulfan-basert kondisjonering er også undersøkt på pediatriske pasienter med malign sykdom i en enarmet fase II-studie.

Hos voksne pasienter med malign sykdom er legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering, men Legemiddelverket mener det er sannsynlig at treosulfan-basert kondisjonering i gjennomsnitt er kostnadsbesparende som følge av redusert forekomst av kostbare hendelser sammenlignet med busulfan.

Hos pediatriske pasienter er legemiddelkostnadene ved treosulfan-basert kondisjonering noe høyere enn ved busulfan-basert kondisjonering, men Legemiddelverket mener differansen potensielt kan veies opp av lavere forekomst av hendelser etter alloHSCT.

Differansen blir noe større når analysene gjøres med LIS-priser, men Sykehusinnkjøp mener ikke at konklusjonen vil være endret og anbefaler derfor at metoden innføres.

Det er ingen klinisk praksis for bruk av treosulfan- eller busulfan-basert kondisjonering hos voksne pasienter med ikke-malign sykdom i Norge. Det er ikke utført effektstudier i denne populasjonen, men pasientene er inkludert i regulatorisk godkjent indikasjon. Kostnadsanalysen for denne populasjonen, og vurderingene fra Legemiddelverket, fremstår med større usikkerhet enn for voksne og pediatriske pasienter med malign sykdom.

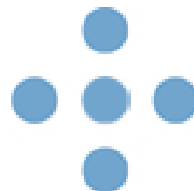
Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta640/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	9.9.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.9.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	18.11.2020	
Prisnotat ferdigstilt	24.11.2020	
Saksbehandlingstid	77 dager hvorav 65 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.	



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 118- 2020 ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM)

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_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Tafamidis (Vyndaqel) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM).
2. Det er dokumentert effekt på overlevelse ved behandling med dette legemiddelet, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til nytten.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tafamidis (Vyndaqel) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM).

Det er dokumentert effekt på overlevelse ved behandling med dette legemiddelet, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til nytten.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM)*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Pfizer og godkjent preparatomtale. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Transtyretin-amyloidose med kardiomyopati (ATTR-CM)

Kardiomyopati er en tilstand som skyldes sykkelige forandringer i selve hjertemuskelen, og ved restriktiv kardiomyopati har hjertemuskelen blitt stivere slik at blodfylningen av hjertet er dårligere. Amyloidose er en gruppe sykdommer hvor normalt forekommende proteiner, eller muterte varianter av disse, endrer tredimensjonal struktur og danner amyloidfibriller.

Ved transtyretin (TTR)-amyloidose (ATTR) har TTR proteiner som vanligvis sirkulerer fritt i serum/plasma endret struktur slik at de ikke lenger er løselige, men danner avleiringer som gir

fenotypiske utslag i form av polyneuropati (ATTR-PN) eller kardiomyopati (ATTR-CM). ATTR-CM er en livstruende sykdom. TTR produseres i hovedsak i leveren, og den normale funksjonen i kroppen er å binde retinolbindende protein og tyroksin. Det er to subgrupper av ATTR; arvelig/hereditær ATTR (hATTR) og villtype/senil systemisk ATTR (wtATTR). Ved wtATTR får TTR-proteinene strukturelle endringer eller blir ustabile grunnet økende alder, mens det er arvelige mutasjoner som forårsaker feilfoldinger ved hATTR.

Alvorlighet og prognosetap

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med ATTR-CM. *Nærmere omtale finnes i metodevurderingsrapporten, appendiks 2.*

Alvorlighetsgrad og prognosetap avhenger av debutalder for sykdommen. Legemiddelverket har derfor beregnet et estimat for hATTR-CM (debutalder 60 år) og et for wtATTR-CM (debutalder 74 år), og så beregnet et vektet snitt.

En samlet beregning av alvorlighetsgrad for hele pasientpopulasjonen ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8,3 - 9 QALY, avhengig av hva fordelingen mellom hATTR-CM og wtATTR-CM er i den norske pasientpopulasjonen.

Pasientgrunnlag i Norge

ATTR-CM er en underdiagnostisert sykdom. Det er vanskelig å anslå pasientgrunnlag i Norge, men det er grunn til å anta at antallet ligger mellom 400 og noen tusen pasienter i år fem.

Pasientanslagene er usikre og er basert på anslag fra firma, klinikere, prevalens med økende pasientalder, mulig økt diagnostisering kommende år, samt en antagelse om at det per i dag kun vil være aktuelt å behandle pasienter med diagnostisert sykdom i NYHA¹ klasse I-II, hvorav klasse II utgjør majoriteten.

Behandling av ATTR-CM

Behandling med tafamidis

Indikasjon

Tafamidis 61 mg er indisert for behandling av voksne med villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM). Det er denne indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen.

I tillegg er Tafamidismeglumin 20 mg indisert for behandling av transtyretinamyloidose med stadium 1 symptomatisk polyneuropati (ATTR-PN) for å forsinke perifer nevrologisk forverring.

Både Tafamidis 61 mg og tafamidismeglumin 20 mg har begge handelsnavn Vyndaqel, men de respektive styrkene har markedsført indikasjon for henholdsvis ATTR-CM og ATTR-PN.

Virkningsmekanisme

Tafamidis er en selektiv stabilisator av TTR. Tafamidis bindes til de to tyroksin-bindingsstedene på den medfødte tetramere formen av TTR, og forsinke dissosiasjon til monomerer, som er det hastighetsbestemmende trinnet i den amyloidogene prosessen.

¹ NYHA- New York Heart Association, klassifikasjon av hjertesvikt

Dosering

Anbefalt dosering: 1 kapsel à 61 mg 1 gang daglig. Behandling med tafamidis bør starte så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, når den kliniske effekten på sykdomsprogresjonen kan være mer åpenbar. Dersom det foreligger mer fremskreden amyloidrelatert hjerteskaade, som ved NYHA klasse III, skal imidlertid beslutningen om å starte eller opprettholde behandlingen foretas av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med amyloidose eller kardiomyopati. Det er begrenset mengde kliniske data for pasienter med NYHA klasse IV.

Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger hos pasienter behandlet med tafamidis var generelt lik og sammenlignbar med placebo. Følgende bivirkninger ble rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med tafamidis sammenlignet med placebo: flatulens [8 pasienter (4,5 %) versus 3 pasienter (1,7 %)] og økte leverfunksjonsverdier [6 pasienter (3,4 %) versus 2 pasienter (1,1 %)]. En årsakssammenheng har ikke blitt fastslått.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det tilbys ingen kausal behandling for ATTR-CM i norsk klinisk praksis i dag, og pasientene mottar standard støttebehandling (BSC) som ved hjertesvikt grunnet restriktiv kardiomyopati. Grad av hjertesvikt klassifiseres ved NYHA I-IV, hvor pasienter med mer alvorlige symptomer på sykdom henvises til diagnostisering og behandling i spesialisthelsetjenesten.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er per i dag ingen nasjonale behandlingsretningslinjer spesifikk for ATTR-CM, men det finnes en nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. Ifølge klinikere behandles ATTR-CM som hjertesvikt ved restriktiv kardiomyopati, uten kausal behandling, og man følger internasjonale retningslinjer som *2016 ESC² Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* og *2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy*.

Behandlingsmål ved hjertesvikt er symptomlindring, redusert sykkelighet, færre sykehusinnleggelser og redusert dødelighet. For nærmere beskrivelse, se *metodevurderingsrapporten, side 17*.

Den eneste sykdomsmodifiserende behandlingen som kan tilbys pasienter med ATTR-CM i dag er organtransplantasjon, men dette vil først og fremst være aktuelt å tilby pasienter med ATTR-CM forårsaket av mutasjoner. Disse pasientene er ofte yngre, og levertransplantasjon som fjerner produksjonen av feilfoldede TTR («kirurgisk genterapi») kan tilbys i tillegg til hjertetransplantasjon. Det er ikke kjent om noen norske pasienter med hATTR-CM per i dag har mottatt transplantasjoner. Hos pasienter med villtype ATTR-CM vil det bare være hjertetransplantasjon som er aktuelt, men grunnet mangel på organer prioriteres ofte ikke disse pasientene på grunn av høy alder. Hos eldre tyder det også på at sykdommen kan progrediere selv om pasienten mottar lever- og/eller hjertetransplantasjon. Tafamidis er et nytt behandlingsprinsipp for pasienter med ATTR-CM, og skal brukes i tillegg til standard hjertesviktbehandling.

² ESC – European Society of Cardiology

Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er standard behandling ved hjertesvikt grunnet restriktiv kardiomyopati.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet (bivirkninger) av tafamidis ved behandling av ATTR-CM er undersøkt i ATTR-ACT studien, en blindet, fase III, randomisert klinisk studie med flere studiesentre. Studien inkluderte 441 pasienter. Legemiddelverket vurderer at studien er godt designet, men at resultatene fra ITT³ populasjonen ikke er direkte overførbare til norsk klinisk praksis, ettersom en høyere andel pasienter i studien hadde hATTR-CM enn i Norge (24 % sammenlignet med 1-8 %), og fordi man i norsk klinisk praksis ikke vil behandle pasienter i NYHA klasse III (32 % av studiepopulasjonen).

Behandlingstiden i studien var 30 måneder. Pasientene kunne motta tafamidis etter ATTR-ACT studien i en åpen, enkeltarmet oppfølgingsstudie. Median oppfølgingstid i begge studier var samlet 36 måneder ved siste datakutt i oppfølgingsstudien, for ITT populasjonen var dødeligheten (OS) på dette tidspunktet signifikant lavere enn i tafamidis/tafamidis (T/T) armen sammenlignet med placebo/tafamidis (P/T) armen. Dødeligheten var også signifikant lavere i subgruppen med wtATTR pasienter, mens det ikke ble vist statistisk signifikante forskjeller i hATTR-subgruppen hvor pasientantallet var relativt lavt, men også her var det en positiv trend av klinisk betydning med færre OS hendelser. For NYHA klasse I-II var dødeligheten signifikant lavere i T/T armen sammenlignet med P/T armen, og her var det også en lavere risiko for sykehusinnleggelser grunnet kardiovaskulære hendelser. For NYHA klasse III var det ikke vist signifikante OS forskjeller mellom tafamidis og placebo, samtidig som risikoen for sykehusinnleggelse var høyere i tafamidis-armen.

Preparatomtalen for tafamidis sier at behandling bør starte så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, når den kliniske effekten på sykdomsprogresjonen kan være mer åpenbar. Dersom det foreligger mer fremskreden amyloid-relatert hjerteskade, som ved NYHA klasse III, skal imidlertid beslutningen om å starte eller opprettholde behandlingen foretas av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med amyloidose eller kardiomyopati. Klinikere Legemiddelverket har konferert mener at det basert på den informasjonen som er tilgjengelig per i dag, ikke er grunnlag for å behandle pasienter i NYHA klasse III med tafamidis. Legemiddelverket vurderer derfor at det i norsk klinisk praksis er aktuelt å behandle pasienter som er diagnostisert med ATTR-CM i NYHA klasse I-II, men i praksis vil få eller ingen pasienter årlig diagnostiseres med ATTR-CM i NYHA klasse I.

For å kunne vurdere behandlingseffekt med fordeling av genotype og NYHA klasse som ved norske forhold har Legemiddelverket gjort separate analyser for hATTR-CM og wtATTR-CM, for deretter å presentere en IKER/APT ved NYHA I-II der andelen hATTR-CM pasienter er mellom 1-8 % i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar at effekt og sikkerhetsdata fra ATTR-ACT studien inngår i den helseøkonomiske modellen.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

³ ITT- Intention to treat

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Andel hATTR-CM pasienter på 1-8 % vs. 24 %
- Behandlingsstart i NYHA klasse I-II vs. NYHA klasse I-II
- Samlede og aldersjusterte nyttevekter for subpopulasjonene
- Framskrivning av behandlingsvarighet med gompertz istedenfor eksponentiell funksjon
- Endrede kostnader for behandling i livets slutfase og antall spesialistbesøk

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Pasienter med wtATTR-CM:

2,27 millioner NOK per vunnet leveår

3,02 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Pasienter med hATTR-CM:

2,31 millioner NOK per vunnet leveår

2,93 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Legemiddelkostnaden påvirker kostnad-effekt brøken i omtrent like stor grad for de to populasjonene.

Pfizer sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i *tabell 1, side 5 i rapporten*.

Budsjettkonsekvenser

Prevalensen for wtATTR-CM øker med alder, og blant annet anslås prevalensen basert på biopsi av hjertemuskulaturen til å være 20-25 % hos pasienter i åttiårene. Hos yngre pasienter er ATTR-CM sjeldnere, og hATTR-CM grunnet arvelige forandringer er også for sjelden å regne. ATTR-CM har lenge vært en underdiagnostisert sykdom, men den siste tiden har mindre invasive diagnostiske metoder blitt tatt i bruk, og man forventer også økt oppmerksomhet om sykdommen nå som kausal behandling med tafamidis har fått markedsføringstillatelse i Norge.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett

Dersom om lag 400 pasienter behandles vil utgiftene i år fem være rundt 657 millioner NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 518 millioner NOK. Dersom 3000 pasienter behandles i år fem vil de årlige utgiftene være 5,3 milliarder NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 4,3 milliarder NOK.

Legemiddelverkets vurdering

ATTR-ACT studien var veldesignet og viste signifikant lengre overlevelse hos pasienter med ATTR-CM, NYHA klasse I-II.

Resultatene i den helseøkonomiske modellen er drevet av effekt på overlevelse og utgifter til tafamidis. Legemiddelverket har gjort en rekke scenarioanalyser i denne metodevurderingen, og generelt er IKER i svært liten grad sensitiv for andre endringer enn de parameterne som påvirker behandlingsvarighet/pris for tafamidis eller OS.

Ettersom det er noe avvik mellom hvilke pasienter som mottok behandling i ATTR-ACT studien og hvilke pasienter man forventer å behandle i norsk klinisk praksis, samt hvor lenge man vil

behandle pasientene, er det knyttet usikkerhet til størrelsesorden av IKER. Av samme grunn, samt stor variasjon i estimert antall pasienter som vil være aktuelle for behandling, er det også knyttet usikkerhet til budsjettkonsekvensene.

For mer detaljert innhold i Legemiddelverkets vurdering, *se rapporten, side 6-7.*

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har 23.10.2020 mottatt et pristilbud fra Pfizer, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 17. november 2020.*

Pristilbudet innebærer en alternativ prismodell. Avtalen tar utgangspunkt i listeprisen for Vyndaqel 61 mg.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP
	(Vyndaqel tab 61 mg, 28stk)	195 058,40

Dette tilsvarer en månedskostnad på 208 991 NOK med Maks-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 kapsel à 61 mg 1 gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for (Vyndaqel) er om lag 2 500 000 NOK med Maks-AUP.

Om avtaleforslaget

Pfizer har forslått en alternativ prismodell. Sykehusinnkjøp har vurdert avtaleforslaget både konseptuelt og innholdsmessig. Pfizer sitt forslag til alternativ prisavtale innebærer en volumbasert modell. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pfizer har lagt til grunn at IKER skal vurderes som et gjennomsnitt over en periode. For en beskrivelse av avtaleforslaget samt Sykehusinnkjøps vurdering av det, *se notatet fra Sykehusinnkjøp.*

Sykehusinnkjøp sin vurdering

Grunnlaget for en alternativ avtaleform

Sykehusinnkjøp vurderer at den foreslåtte avtalestrukturen kunne håndtert noe av usikkerheten knyttet til den potensielt store budsjettkonsekvensen. Likevel mener Sykehusinnkjøp at det i denne saken ikke er grunnlag for en slik alternativ prisavtale, fordi prisnivået som er tilbudt innebærer at merkostnadene for behandlingen ligger betydelig over hva som vanligvis aksepteres av Beslutningsforum, hensyntatt alvorlighetsgrad. Avtaleforslaget innebærer også stor usikkerhet knyttet til faktisk pris og/eller budsjettkonsekvens.

Andre innkjøpsfaglige vurderinger

[REDACTED]

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Sykehusinnkjøp vurderer at det i denne saken ikke er grunnlag for en alternativ prisavtale som foreslått. Sykehusinnkjøp mener at deler av den foreslåtte strukturen kunne imøtekomme noe av usikkerheten knyttet til den potensielt svært store budsjettkonsekvensen. Prisnivået som er

tilbudt innebærer imidlertid at merkostnadene for behandlingen ligger betydelig over hva som vanligvis aksepteres av Beslutningsforum, hensyntatt alvorlighetsgrad. Avtaleforslaget innebærer også stor usikkerhet knyttet til faktisk pris og/eller budsjettkonsekvens.

Informasjon om refusjon av virkestoff (handelsnavn) i andre land

Danmark: 21. oktober 2020 ga Medicinrådet følgende anbefalinger:

Medicinrådet anbefaler tafamidis til behandling af voksne patienter med arvelig transthyretin-medieret amyloidose med kardiomyopati, som er skrevet op til levertransplantation. Medicinrådet vurderer, at udgifterne til behandling er rimelige i forhold til den effekt, der forventes i perioden frem til levertransplantation. Anbefalingen gælder kun patienter i NYHA-klasse I og II.

Medicinrådet anbefaler ikke tafamidis til behandling af øvrige voksne patienter med arvelig og vildtype transthyretin-medieret amyloidose med kardiomyopati, fordi udgifterne til behandling er for høje i forhold til effekten. Desuden er der usikkerhed om patientpopulationens størrelse, blandt andet fordi det kan forventes, at patienterne diagnosticeres tidligere i fremtiden, samt at flere patienter vil få diagnosen. Konsekvenserne for sundhedsvæsenets samlede budget kan derfor blive uforholdsmæssigt store. Medicinrådet inddrager derfor forsigtighedsprincippet i sin beslutning. Forsigtighedsprincippet skal bl.a. sikre, at ibrugtagning af et nyt lægemiddel ikke vil indebære, at en uforholdsmæssig stor andel af sundhedsvæsenets økonomiske midler allokeres i retning af én medicinsk behandling.

https://medicinraadet.dk/media/j02aayl3/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-tafamidis-til-transthyretinmedieret-amyloidose-vers-1-1_adlegacy.pdf

Sverige: Vyndaqel har per. 5. november ikke refusjon i Sverige

England: I NICE sin rapport datert 16. oktober 2020 er det gitt følgende anbefaling:

Tafamidis is not recommended, within its marketing authorisation, for treating wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR-CM) in adults.

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10451/documents/final-appraisal-determination-document>

Vurdering fra fagdirektørene

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

ATTR_CM er en underdiagnostisert sykdom. Det er vanskelig å anslå pasientgrunnlag i Norge. Det tilbys ingen kausal behandling for ATTR-CM i norsk klinisk praksis i dag, og pasientene mottar standard støttebehandling som ved hjertesvikt grunnet restriktiv kardiomyopati. Det absolutte prognosetap for pasienter med ATTR-CM som får standard støttebehandling er beregnet til cirka 8,3 – 9 QALY. Det er i veldesignet studie vist signifikant lengre overlevelse ved behandling med tafamidis (Vyndaqel enn ved placebobehandling hos pasienter med ATTR-CM, NYHA klasse I-II. Prisen for legemiddelet er alt for høy.

Fagdirektørene anbefaler at tafamidis (Vyndaqel) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med transthyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM).

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

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 17. november 2020
3. Logg metodevurdering
4. Metodevurderingsrapport: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_038_Tafamidis_Vyndaqel_transtyretinamyloidose%20og%20kardiomyopati%20\(ATTR-CM\)-%20hurtig%20metodevurdering-%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_038_Tafamidis_Vyndaqel_transtyretinamyloidose%20og%20kardiomyopati%20(ATTR-CM)-%20hurtig%20metodevurdering-%20offentlig%20versjon.pdf)
5. Kommentar fra legemiddelfirma

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

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

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo 01.12.2020

Sak til beslutning ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM)

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM)

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.12.2020 klarert at metodevurdering og prisnotat, samt vedlegg med kommentar fra firma kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg ID 2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM)

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.03.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	29.04.2019
Kontakt med produsent opprettet	27.03.2019
Dokumentasjon mottatt	07.02.2020
Start metodevurdering	07.02.2020
Fageksperter kontaktet første gang	17.03.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	18.02.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	10.09.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	01.12.2020
Dato mottatt i RHF-ene	01.12.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 09.03.2020, mottatt 27.03.2020 og i flere omganger
Dato for ny pris gitt	23.10.2020
Dato for prisnotat	17.11.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID 2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM)

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	216 dager, hvorav 135 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 81 dager.

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 17. november 2020

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

ID2019_038: Tafamidis (Vyndaqel) Behandling av transtyretin amyloidose hos voksne med kardiomyopati

Bakgrunn

Vi viser til metodevurderingen fra Legemiddelverket der behandling med tafamidis sammenlignes med placebo i en kostnad per QALY-analyse (CUA). Tafamidis eller placebo gis i tillegg til standardbehandling (BSC) ved hjertesvikt forårsaket av restriktiv kardiomyopati. Indikasjonen omfatter behandling av pasienter med arvelig (hereditær) kardiomyopati, hATTR-CM og villtype (også kalt senil systemisk) kardiomyopati, wtATTR-CM. I metodevurderingen vurderer Legemiddelverket at APT er ca. 8,3-9 QALYs.

Pfizer har 23.10.2020 gitt et pristilbud som innebærer en alternativ prismodell. Avtalen tar utgangspunkt i listeprisen for Vyndaqel 61 mg:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP
	(Vyndaqel tab 61 mg, 28stk)	195 058,40

Dette tilsvarer en månedskostnad på 208 991 NOK med Maks-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 kapsel à 61 mg 1 gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for (Vyndaqel) er om lag 2 500 000 NOK med Maks-AUP.

Kostnadseffektivitet

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig med Maks-AUP er:

- Pasienter med wtATTR-CM: 3,02 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Pasienter med hATTR-CM: 2,93 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver følgende: *Prevalensen for wtATTR-CM øker med alder, og bl.a. anslås prevalensen basert på biopsi av hjertemuskulaturen til å være 20-25 % hos pasienter i åttiårene. Hos yngre pasienter er ATTR-CM sjeldnere, og hATTR-CM grunnet arvelige forandringer er også for sjelden å regne. ATTR-CM har lenge vært en underdiagnostisert sykdom, men den siste tiden har mindre invasive diagnostiske metoder blitt tatt i bruk, og man forventer også økt oppmerksomhet om sykdommen nå som kausal behandling med tafamidis har fått markedsføringstillatelse i Norge.*



Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Dersom om lag 400 pasienter behandles vil utgiftene i år fem være rundt 657 millioner NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 518 millioner NOK. Dersom 3000 pasienter behandles i år fem vil de årlige utgiftene være 5,3 milliarder NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 4,3 milliarder NOK

Om pasientanslaget skriver Legemiddelverket: Pasientanslagene er basert på anslag fra firma (om lag 400 pasienter i år fem), klinikere, prevalens med økende pasientalder, mulig økt diagnostisering i kommende år, samt en antagelse om at det per i dag kun vil være aktuelt å behandle pasienter med diagnostisert sykdom i NYHA klasse I-II, hvorav klasse II utgjør majoriteten. Legemiddelverket har lagt til grunn Pfizer sine estimer for pasienter som vil få behandling med tafamidis per år, men har også presentert et scenario med noen tusen pasienter i år fem. Pasientantallet er svært usikkert, og Legemiddelverket mener det er en konservativ antakelse å bare legge til grunn firmaets sine beregninger. På bakgrunn av ovennevnte faktorer har Legemiddelverket utført scenarioanalyser der antagelsene i budsjettberegningene er variert. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at det kan være snakk om alt fra få nye pasienter sammenlignet med dagens situasjon og opp mot noen tusen pasienter med ATTR-CM. Avhengig av hvor mange som i de kommende årene diagnostiseres i NYHA-klasse I og II, kan det være snakk om et betydelig høyere pasientantall som vil være aktuelle for behandling med tafamidis.

Om pasientanslaget skriver Pfizer: Transthyretinamyloidose er en underdiagnostisert sykdom noe som gjør det utfordrende å anslå pasientgrunlaget i Norge, samt hvordan pasientpopulasjonen vil utvikle seg ettersom kjennskap til sykdommen øker og klare retningslinjer for diagnostisering i Norge er utarbeidet. Pfizer leverte inn en tabell hvor vi estimerte pasientgruppen i Norge basert på prevalens- og insidenstall fra Europa, inkludert estimer på andel diagnostiserte pasienter som eventuelt vil være aktuelle for behandling med tafamidis. Dette er svært usikre estimat. Legemiddelverket har belyst usikkerhet knyttet til pasientantall ved å sette opp flere scenarioer for budsjettkonsekvenser. Her mener vi scenariet med 3.000 behandlede pasienter i år fem er lite sannsynlig. Det er viktig å skille mellom estimert antall diagnostiserte pasienter og pasienter aktuelle for behandling.

Informasjon om refusjon av virkestoff (handelsnavn) i andre land

Danmark: 21. oktober 2020 ga Medicinrådet følgende anbefalinger:

Medicinrådet anbefaler tafamidis til behandling af voksne patienter med arvelig transthyretin-medieret amyloidose med kardiomyopati, som er skrevet op til levertransplantation. Medicinrådet vurderer, at udgifterne til behandling er rimelige i forhold til den effekt, der forventes i perioden frem til levertransplantation. Anbefalingen gælder kun patienter i NYHA-klasse I og II.

Medicinrådet anbefaler ikke tafamidis til behandling af øvrige voksne patienter med arvelig og vildtype transthyretin-medieret amyloidose med kardiomyopati, fordi udgifterne til behandling er for høje i forhold til effekten. Desuden er der usikkerhed om patientpopulationens størrelse, blandt andet fordi det kan forventes, at patienterne diagnosticeres tidligere i fremtiden, samt at flere patienter vil få diagnosen. Konsekvenserne for sundhedsvæsnets samlede budget kan derfor blive uforholdsmæssigt store. Medicinrådet inddrager derfor forsigtighedsprincippet i sin beslutning. Forsigtighedsprincippet skal bl.a. sikre, at ibrugtagning af et nyt lægemiddel ikke vil indebære, at en uforholdsmæssig stor andel af sundhedsvæsenets økonomiske midler allokeres i retning af én medicinsk behandling

https://medicinraadet.dk/media/j02aayl3/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-tafamidis-til-transthyretinmedieret-amyloidose-vers-1-1_adlegacy.pdf



Sverige: Vyndaqel har per. 5. november ikke refusjon i Sverige

England: I NICE sin rapport datert 16. oktober 2020 er det gitt følgende anbefaling:

Tafamidis is not recommended, within its marketing authorisation, for treating wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR-CM) in adults.

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10451/documents/final-appraisal-determination-document>

Om avtaleforslaget

Pfizer har forslått en alternativ prismodell. Sykehusinnkjøp har vurdert avtaleforslaget både konseptuelt og innholdsmessig. I det følgende gis en beskrivelse av avtaleforslaget (utdrag av Pfizer sitt avtaleforslag er direkte gjengitt i tekstbokser), samt Sykehusinnkjøp sin vurdering. Pfizer sitt forslag til alternative prisavtale innebærer en volumbasert modell.

[Redacted text block]

Pfizer har lagt til grunn at ICER skal vurderes som et gjennomsnitt over en periode.

Som en *objektiv variabel* (jf. rammeverkets punkt IV c) foreslår Pfizer å definere realistiske innslagspunkt for rabatter basert på antall pasienter behandlet. Pfizer foreslår videre at antall pasienter kan estimeres ved hjelp av tall for reelt pakningssalg levert fra allerede etablerte register. Pfizer foreslår følgende beregningsmetode:

Et glidende gjennomsnitt av tre måneders AIP-pakningssalg kan brukes til å anslå antall pasienter etter formelen: $(M1+M2+M3)/3 = \text{antall pasienter i M3}$. Pfizer viser til at denne måten innebærer at ikke klinikere registrere noe ekstra i forbindelse med avtalen.

Pfizer har følgende forslag til *praktisk håndtering* (jf. rammeverkets punkt IV d) av avtalen.

Implementering av rabatter kan gjennomføres på to måter:

[Redacted text block]

Tabellene under oppsummerer Pfizer sitt tilbud (Pfizer sine beregninger).



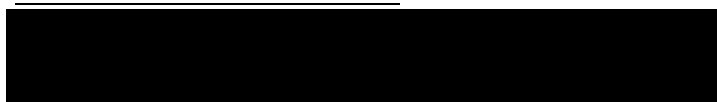
Pfizer sitt forslag til *oppfølging av avtalen* (jf. rammeverkets punkt IV e) og avtalevarighet innebærer:



Sykehusinnkjøp sin vurdering

Grunnlaget for en alternativ avtaleform

Sykehusinnkjøp vurderer at den foreslåtte avtalestrukturen kunne håndtert noe av usikkerheten knyttet til potensielt store budsjettkonsekvensen. Likevel mener Sykehusinnkjøp at det i denne saken ikke er grunnlag for en slik alternativ prisavtale, fordi prisenivået som er tilbudt innebærer imidlertid at merkostnadene for behandlingen ligger betydelig over hva som vanligvis aksepteres av





Beslutningsforum, hensyntatt alvorlighetsgrad. Avtaleforslaget innebærer også stor usikkerhet knyttet til rundt faktisk pris og/eller budsjettkonsekvens.

Gjennomføringen av avtaleforslaget

Sykehusinnkjøp vurderer at deler foreslått *avtaleform og -struktur* (jf. rammeverkets punkt IV a og b) er enkel og ikke innebærer nevneverdig administrativt merarbeid i helsetjenesten. Sykehusinnkjøp mener det er en fordel av den *praktiske håndteringen* (jf. rammeverkets punkt IV d) av avtaleforslaget ikke innebærer merarbeid for klinikere. Pfizer har foreslått å legge reelt pakningssalg til grunn [redacted]. Dette mener Sykehusinnkjøp er *objektive variabler* (jf. rammeverkets punkt IV c) som vil være basert på allerede tilgjengelige registre og praktisk mulig å håndtere.

[redacted] og viser til dagens rammeavtaler hvor industrien ved leveringssvikt blir direkte fakturert av Sykehusinnkjøp. Sykehusinnkjøp mener en slik sanksjonsordning i en rammeavtale ikke umiddelbart vil kunne gjenbrukes i en ordning for tilbakebetaling av avtalt rabatt. Etablering av slike tilbakebetalingsordninger for innføring av legemidler vil innebære betydelig *administrativt merarbeid* (jf. rammeverkets punkt IV a) for helseforetakene.

Der er videre stor *usikkerhet knyttet til faktisk pris og/eller budsjettkonsekvens* (jf. rammeverkets punkt IV c) ved at avtalestrukturen innebærer at [redacted]

[redacted] Prinsipielt kan en slik avtalestruktur være akseptabel, men Sykehusinnkjøp mener det er flere forutsetninger som må være plass slik at usikkerhet knyttet til rundt faktisk pris og/eller budsjettkonsekvens reduseres. I det aktuelle tilfellet baserer modellen seg på [redacted], noe Sykehusinnkjøp i denne saken mener er beheftet med vesentlig usikkerhet. [redacted]

Sykehusinnkjøp vurderer at deler av avtaleforslaget fra Pfizer kunne vært aktuelt å gå videre med, men mener at det samlede forslaget innebærer at *prioriteringskriteriene* ikke er oppfylt (jf. rammeverkets punkt IV f). Pfizer har beregnet at et vektet gjennomsnitt for [redacted]. Legemiddelverket har ikke vurdert Pfizer sine beregninger. Det er knyttet stor usikkerhet til disse beregningene. I alle tilfeller er merkostnaden betydelig over hva Beslutningsforum vanligvis aksepterer, hensyntatt alvorlighet

Andre innkjøpsfaglige vurderinger

Oppsummering

Sykehusinnkjøp vurderer at det i denne saken ikke er grunnlag for en alternativ prisavtale som foreslått. Sykehusinnkjøp mener at deler av den foreslåtte strukturen kunne imøtekomme noe av usikkerheten knyttet til den potensielt svært store budsjettkonsekvensen. Prisnivået som er tilbudt innebærer imidlertid at merkostnadene for behandlingen ligger betydelig over hva som vanligvis aksepteres av Beslutningsforum, hensyntatt alvorlighetsgrad. Avtaleforslaget innebærer også stor usikkerhet knyttet til rundt faktisk pris og/eller budsjettkonsekvens.



Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	10-09-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15 -09-2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	23-10-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	17-11-2020	
Saksbehandlingstid:	68 dager hvorav 43 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 25 dager.	



02.09.2020

Kommentar fra Pfizer: ID2019_087 Vyndaqel CM

Vi ønsker å takke Legemiddelverket for et konstruktivt samarbeide i forbindelse med utarbeidelse av HTA-rapporten.

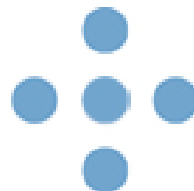
Metodevurdering for Vyndaqel med indikasjon «Behandling av villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM) hos voksne» ble levert til Statens Legemiddelverk i februar 2020.

Legemiddelverket ga tidlig beskjed om at de mente den innleverte modellen ikke var representativ nok for den norske pasient populasjon og ba om en ny modell hvor de kunne evaluere effekten av Vyndaqel i subgruppene hATTR-CM NYHA I-II og wtATTR-CM NYHA I-II. Dette ble levert, men det tok noe tid å bygge en slik modell ettersom modellen måtte endres betydelig.

Pfizer har forståelse for at effekten i NYHA klasse I-II er vektlagt og at dette synet støttes av klinikere Legemiddelverket har rådført seg med. Samtidig ønsker vi å påpeke at det ble observert en klinisk betydningsfull reduksjon i risiko for død hos pasienter i NYHA-klasse III. Selv om reduksjonen ikke var statistisk signifikant, var dette heller ikke uventet ettersom studien ikke var designet på subgruppenivå.

Det observert behandlingseffekt på tvers av NYHA-klassene og alle endepunktene, inkludert funksjonskapasitet (6MWT) og livskvalitet (KCCQ), selv om effekten ikke er like stor NYHA-klasse III. Dette underbygger viktigheten med å starte tafamidis tidlig for å sikre pasientene optimal effekt og at videre behandling må vurderes av lege med kunnskap om behandling av pasienter med amyloidose eller kardiomyopati i henhold til SPC.

Transyretinamyloidose er en underdiagnostisert sykdom noe som gjør det utfordrende å anslå pasientgrunnlaget i Norge, samt hvordan pasientpopulasjonen vil utvikle seg ettersom kjennskap til sykdommen øker og klare retningslinjer for diagnostisering i Norge er utarbeidet. Pfizer leverte inn en tabell hvor vi estimerte pasientgruppen i Norge basert på prevalens- og insidenstall fra Europa, inkludert estimer på andel diagnostiserte pasienter som eventuelt vil være aktuelle for behandling med tafamidis. Dette er svært usikre estimat. Legemiddelverket har belyst usikkerhet knyttet til pasientantall ved å sette opp flere scenarioer for budsjettkonsekvenser. Her mener vi scenariet med 3.000 behandlede pasienter i år fem er lite sannsynlig. Det er viktig å skille mellom estimert antall diagnostiserte pasienter og pasienter aktuelle for behandling.



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 119- 2020 ID2018_129 Talazoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_129 Talazoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Talazoparib (Talzenna) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.
2. Det er ikke påvist økt totaloverlevelse ved denne behandlingen sammenlignet med etablert behandling med kjemoterapeutika, og prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til nytten.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2018_129 Talazoparib (Talzenna)* til behandling av voksne pasienter med kjerne BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2018_129 Talazoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at talazoparib (Talzenna) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Det er ikke påvist økt totaloverlevelse ved denne behandlingen sammenlignet med etablert behandling med kjemoterapeutika, og prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til nytten.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID2018_129: Talazoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene.* Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Pfizer og godkjent preparatomtale. Vurderingen omfatter godkjent indikasjon i sin helhet. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Talzenna er et legemiddel til behandling av kimcelle BRCA1/2-mutert HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Talzenna er en såkalt PARP-hemmer og tas oralt (kapsler).

Fra metodevurderingen

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjorde 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner i 2018. Hver 10.-11. kvinne vil i løpet av livet utvikle brystkreft. Brystkreft rammer svært sjeldent menn, men vil arte seg på samme måte som hos kvinner og behandlingsprinsippene er de samme. Sykdommen karakteriseres ved et svært variert forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. 25 - 30 % av brystkrefttilfellene er aggressive. Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Dette betegnes som lokalavansert brystkreft og omfatter ca. 25 % av pasientene på diagnosetidspunktet. Metastatisk brystkreft innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser til andre organer. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnosetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling ved metastatisk brystkreft.

De fleste som rammes av brystkreft er over 50 år. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 59 år, men spredte tilfeller av yngre kvinner og menn forekommer. Brystkreft er en heterogen sykdom, og pasientene kan ha ulike uttrykk av brystkreftmarkørene østrogenreseptor (ER), progesteronreseptor (PR) (samlet omtalt som HR) og human epidermal vekstfaktor 2-reseptor (HER2). Majoriteten er HER2-negativ (HR+/HER2-) eller trippel-negativ (HR-/HER2-). Det antas at mellom 2 % og 3 % av brystkrefttilfellene skyldes medfødt feil i et gen, oftest BRCA1 eller BRCA2. BRCA1 og BRCA2 er gener som sikrer stabilitet i cellenes genmateriale (DNA) og hindrer ukontrollert cellevekst. I familier med arvelig bryst- og eggstokkreft finner man vanligvis en feil i ett av disse genene, og mutasjon i disse genene gir risiko for både bryst- og eggstokkreft. Det finnes også andre sjeldnere genfeil forbundet med svært høy risiko for brystkreft. Pasienter som blir diagnostisert før 60 år eller har en familiehistorie med brystkreft gtestes i dag for BRCA1 og BRCA2. For mange av pasientene gjøres dette ved diagnostikk av primær brystkreftsykdom, men det er også en økende testaktivitet ved metastatisk sykdom. I 2018 var det 3 568 nye tilfeller av brystkreft hos kvinner i Norge (i tillegg 28 tilfeller hos menn). Pfizer anslår at cirka 14 pasienter årlig vil diagnostiseres med kimcelle BRCA1/2 mutert avansert brystkreft som er den relevante populasjonen for denne metodevurderingen.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at kimcelle BRCA1/2-mutert HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) har et absolutt prognosetap (APT) på cirka 28 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har vært i kontakt med en kliniker som anslår at 18-20 pasienter årlig vil diagnostiseres med kimcelle BRCA1/2-mutert brystkreft, som er den relevante populasjonen for denne metodevurderingen. Av disse vil omtrent halvparten være aktuelle for behandling med talazoparib. Legemiddelverket støtter denne vurderingen, og har lagt til grunn et anslag på ti nye pasienter per år.

Behandling av kimcelle BRCA1/2-mutert, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Behandling med talazoparib

Indikasjon

Talazoparib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene. Pasienter med hormonreseptor-positiv (HR-positiv) brystkreft skal ha blitt behandlet med en tidligere endokrinbasert terapi, med mindre endokrinbasert terapi var uegnet for pasientene.

Virkningsmekanisme

Talazoparib er en hemmer av PARP-enzymene PARP1 og PARP2. PARP-enzymene er involvert i signalveiene for respons på cellulære DNA-skader, som DNA-reparasjon, gentranskripsjon og celledød.

Dosering

Pasienter bør selekteres for behandling med talazoparib basert på funn av skadelige eller mistenkt skadelige kimcelle BRCA-mutasjoner. BRCA-mutasjonsstatus bør undersøkes i et kvalifisert laboratorium ved bruk av en validert testmetode.

Den anbefalte dosen er 1 mg talazoparib peroralt én gang daglig. Pasienter bør behandles til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

For detaljer om eventuell endret dosering, se preparatomtalen for Talzenna.

Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene (≥ 25 %) hos pasienter som fikk talazoparib i fase to-studien og fase-tre studien – EMBRACA var fatigue (57,1 %), anemi (49,6 %), kvalme (44,3 %), nøytropeni (30,2 %), trombocytopeni (29,6 %) og hodepine (26,5 %). Svært vanlige bivirkninger (≥ 10 %) av grad ≥ 3 for talazoparib var anemi (35,2 %), nøytropeni (17,4 %) og trombocytopeni (16,8 %).

For utfyllende omtale, se preparatomtalen for Talzenna.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i mai 2020.

Behandling og oppfølging ved brystkreft er i stadig økende grad persontilpasset, og en BRCA-genfeil vil kunne legge føringer for pasientens behandling.

Behandling i norsk klinisk praksis

De to mest effektive enkeltgrupper av cytostatika i behandlingen av metastatisk brystkreft er antracycliner og taksaner, og disse anbefales for pasienter med HER2-negativ brystkreft, eventuelt etter endokrin terapi for pasienter med hormonsensitiv sykdom. Ved gjennomført (eller dersom det ikke er aktuelt med) antracyklinholdig og/eller taksanholdig kjemoterapi, anbefales videre behandling med kapecitabin, eribulin, vinorelbin eller gemcitabin. For pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon og HER2-negativ metastatisk brystkreft har dessuten karboplatin vært anbefalt. Innspill fra klinisk ekspert er i tråd med oppdatert nasjonalt handlingsprogram fra mai 2020. Her trekkes talazoparib og en annen PARP-hemmer, olaparib, fram som gode alternativer til standard etterfølgende kjemoterapi for denne pasientgruppen.

Hvis talazoparib innføres, vil kapecitabin, eribulin, gemcitabin og vinorelbin bli forskjøvet til senere behandlingslinjer, mens karboplatin vil bli mindre aktuell å bruke på grunn av sannsynlig kryssresistens.

Komparator

Norsk klinisk praksis

Mulige kjemoterapibehandlinger i etterkant av behandling med antracyklin og/eller taxaner i norsk klinisk praksis inkluderer kapecitabin, eribulin, vinorelbin eller gemcitabin. Av disse er kapecitabin og vinorelbin mest brukt, ifølge kliniker. Legemidlene brukes i tråd med godkjente preparatomtaler med unntak av gemcitabin som brukes i monoterapi, ikke sammen med paklitaksel.

Legemiddelverket har vært i kontakt med en kliniker som mener at fordelingen av pasienter mellom de ulike komparatorbehandlingene i EMBRACA-studien er representativ for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket mener komparatorene er relevant. For mer detaljert omtale, *se rapporten side 28*.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

EMBRACA-studien lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse. EMBRACA var en åpen, 2:1 randomisert multisenterstudie med to parallelle armer. Der ble talazoparib (n=287) sammenliknet med kjemoterapi (n=144) (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos pasienter med kimcelle BRCA- mutert lokalavansert eller metastatisk HER2-negativ brystkreft. Pasienter skulle ha fått høyst tre tidligere cytotoksiske kjemoterapiregimer for metastatisk eller lokalavansert sykdom, men ingen krav om minimum behandling. Median progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre for pasienter som mottok talazoparib sammenliknet med kjemoterapi, henholdsvis 8,6 og 5,6 måneder (HR=0.54 (95% KI, 0.41, 0.71, p<0.001). Median totaloverlevelse var ved siste datakutt ikke signifikant forskjellig mellom de to armene, henholdsvis 19,3 og 19,5 måneder for talazoparib og kjemoterapi (HR=0.848, 95% CI, 0.67, 1.073, p=0.17). Dataene er modne.

For karboplatin, som også er et relevant sammenligningsalternativ i norsk klinisk praksis, foreligger det ikke data for relativ effekt. TNT-studien var en åpen, randomisert fase III studie som sammenliknet karboplatin og docetaksel hvor en subgruppe var pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutert trippelnegativ brystkreft, og er grunnlag for anbefaling av karboplatin i handlingsprogrammet. For pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon ble det i denne studien vist økt progresjonsfri overlevelse hos pasienter som fikk karboplatin. For totaloverlevelse ble det ikke vist noen forskjell mellom armene. Pasientgrunnlaget er svært lite (43 pasienter) og selektert. Relativ effekt av talazoparib sammenliknet med karboplatin kan ikke etableres basert på EMBRACA og TNT fordi det er grunnleggende ulikheter i pasientpopulasjonene og de tilgjengelige dataene kan ikke justere for dette.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva.) er merkostnad for Talzenna sammenliknet med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin):

1,97 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,46 millioner NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektiviteten av Talzenna sammenlignet med karboplatin siden troverdig relativ effekt ikke kan etableres.

For nærmere omtale av vurdering av kostnadseffektivitet, se metodevurderingsrapporten kapittel 4 og 6.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Talzenna ved behandling av BRCA1/2-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft vil være om lag 6,6 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Oppsummering fra Legemiddelverket

Talazoparib er en PARP-hemmer til behandling ved kimcelle BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Indikasjonen for dette legemiddelet er til behandling av en pasientpopulasjon som i dag har få alternativer til effektiv behandling. Det diagnostiseres få tilfeller per år med denne sykdommen. Pasientpopulasjonen som får diagnosen er unge sammenlignet med brystkreftpasientene for øvrig og har gjennomsnittsalder på rundt 48 år i den kliniske studien som ligger til grunn for MT, noe som også blir bekreftet at er tilfellet i norsk klinisk praksis. Diagnosen er alvorlig og er forbundet med tap av livskvalitet og mange tapte leveår. Absolutt prognosetap estimeres til å være rundt 28 QALY.

For hele oppsummeringen, se rapporten side 59-60.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har etter prisforhandling 5.11.2020 mottatt et pristilbud fra Pfizer.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
	Talzenna kaps 0,25 mg (30 stk)	22 791,20	
	Talzenna kaps 1,00 mg (30 stk)	68 298,10	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 mg én gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden blir [REDACTED] NOK med LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva.) er merkostnad for Talzenna sammenlignet med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin):

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 971 159
LIS pris mottatt 05.11.2020 uten mva	[REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har antatt at 10 pasienter er aktuelle for behandling med talazoparib, og har estimert at å behandle disse pasientene vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 6,6 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpris for talazoparib er basert på maksimal AUP.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl mva.	6,6 mill. kroner
LIS pris mottatt 05.11.2020 inkl mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det finnes ikke faglig likeverdig alternativ til Talzenna innenfor aktuelt bruksområde. Ved eventuell positiv beslutning 14.12.2020, kan legemiddelet innføres fra 15. januar 2021. I gjeldende onkologi-anskaffelse er to andre PARP-hemmere rangert mot hverandre til behandling av eggstokk-kreft. Se tabell under.

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	olaparib (Lynparza®)*		300 mg tablett 2 ganger daglig
Andrevalg	Niraparib (Zejula)**		3 x 100 mg kapsler 1 gang daglig

Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:

* som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ).

** som 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.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Informasjon om refusjon av virkestoff (handelsnavn) i andre land

Danmark: 22. juni 2020 besluttet Medicinrådet i Danmark: *Talazoparib til pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2- mutation, dvs. til pasienter med henholdsvis ER+/HER2- brystkræft eller triple-negativ brystkræft. Vi anbefaler ikke talazoparib, fordi sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, hvis vi anbefaler det. Effekten af talazoparib kan ikke kategoriseres, hvilket betyder, at data ikke er gode nok til, at vi kan udtale os sikkert om lægemidlet. Vi vurderer dog, at talazoparib ikke har dårligere effekt end kemoterapi, og at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi. Meromkostningerne ved talazoparib er dog betydelige set i lyset af usikkerhederne forbundet med lægemidlets værdi for patienterne.*

Sverige: (Talazoparib) Talzenna har per 5. november 2020 ikke refusjon i Sverige.

England: (Talazoparib) Talzenna er under vurdering i NICE.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kimcelle BRCA1/2-mutert HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har beregnet at denne populasjonen behandlet med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) har et absolutt prognosetap (APT) på cirka 28 QALY.

Indikasjonen for dette legemiddelet er til behandling av en pasientpopulasjon som i dag har få alternativer til effektiv behandling. Det diagnostiseres få tilfeller per år med denne sykdommen. Pasientpopulasjonen som får diagnosen er unge sammenlignet med brystkreftpasientene for øvrig.

Median progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre for pasienter som mottok talazoparib sammenliknet med kjemoterapi. Det var ingen signifikant forskjell i median totaloverlevelse mellom de to behandlingene. Det foreligger modne data.

Med tilbudt pris er merkostnaden ved behandling med talazoparib (Talzenna) sammenlignet med kjemoterapi for høy i forhold til nytten.

Fagdirektørene anbefaler at talazoparib (Talzenna) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

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

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

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 26. november 2020

Lenke til rapport

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_129_Talazoparib_Talzenna_BRC_Amutert%20HER2-negativ%20brystkreft%20-%20metodevurdering%20-offentlig.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

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

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo 01.12.2020

Sak til beslutning: ID2018_129 Talazoparib (Talzenna) for behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_129: Talazoparib (Talzenna) for behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.12.2020 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 og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	09.11.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	17.12.2018
Kontakt med produsent opprettet	12.11.2018
Dokumentasjon mottatt	20.12.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	14.05.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	03.03.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	20.11.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	01.12.2020
Dato mottatt i RHF-ene	01.12.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 20.05.2020 og 03.06.2020, mottatt 29.05.2020, 16.06.2020 og 30.06.2020
Dato for ny pris gitt	05.11.2020
Dato for prisnotat	26.11.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	336 dager, hvorav 36 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 300 dager.

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. november 2020

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

ID2018_129: Talazoparib ved BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering av ID2018_129 der Legemiddelverket har vurdert talazoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene.

Pfizer har 05.11.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
	Talzenna kaps 0,25 mg (30 stk)	22 791,20	
	Talzenna kaps 1,00 mg (30 stk)	68 298,10	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 mg én gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden blir [REDACTED] OK med LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskludert mva) er merkostnad for Talzenna sammenlignet med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin):

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 971 159
LIS pris mottatt 05.11.2020 uten mva	[REDACTED]



Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektiviteten av talazoparib sammenlignet med karboplatin fordi estimat på relativ effekt ikke kan etableres. Absolutt prognosetap estimeres til å være rundt 28 QALYs.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har antatt at 10 pasienter er aktuelle for behandling med talazoparib, og har estimert at å behandle disse pasientene vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 6,6 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpris for talazoparib er basert på maksimal AUP.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl mva.	6,6 mill. kroner
LIS pris mottatt 05.11.2020 inkl mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det finnes ikke faglig likeverdig alternativ til Talzenna innenfor aktuelt bruksområde. Ved ev. positiv beslutning 14.12.2020, kan legemiddelet innføres fra 15. januar 2021.

I gjeldene onkologi-anskaffelse er to andre PARP-hemmere rangert mot hverandre til behandling av eggstokk-kreft. Se tabell under.

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	olaparib (Lynparza®)*		300 mg tablett 2 ganger daglig
Andrevalg	Niraparib (Zejula)**		3 x 100 mg kapsler 1 gang daglig
Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner: * som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ). ** som 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.			

Informasjon om refusjon av virkestoff (handelsnavn) i andre land

Danmark: 22. juni 2020 besluttet Medicinrådet i Danmark: *Talazoparib til pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk HER2- brystkræft med BRCA1/2- mutation, dvs. til pasienter med henholdsvis ER+/HER2- brystkræft eller triple-negativ brystkræft. Vi anbefaler ikke talazoparib, fordi sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, hvis vi anbefaler det. Effekten af talazoparib kan ikke kategoriseres, hvilket betyder, at data ikke er gode nok til, at vi kan udtale os sikkert om lægemidlet. Vi vurderer dog, at talazoparib ikke har dårligere effekt end kemoterapi, og at talazoparib tolereres bedre end kemoterapi. Meromkostningerne ved talazoparib er dog betydelige set i lyset af usikkerhederne forbundet med lægemidlets værdi for patienterne.*

Sverige: (Talazoparib) Talzenna har per 5. november 2020 ikke refusjon i Sverige.

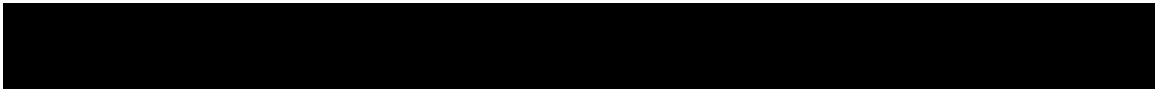
England: (Talazoparib) Talzenna er under vurdering i NICE.



Prosess

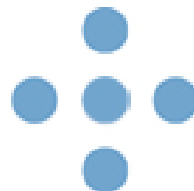
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	23-11-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15-10-2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	05-11-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	26-11-2020	
Saksbehandlingstid:	3 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	

Oppsummering



Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 120- 2020 ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Zanamivir (Dectova) kan innføres til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at zanamivir (Dectova) kan innføres til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet vurdering av legemiddelet zanamivir (Dectova). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Dectova i henhold til bestilling *ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B- infeksjon*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i informasjon innsendt av GlaxoSmithKline og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Influensa er en luftveisinfeksjon forårsaket av influensavirus. Type A virus finnes hos både dyr og mennesker, og kan lede til verdensomspennende pandemier. Influensa B finnes bare hos mennesker. I de fleste tilfeller er influensa en forbigående sykdom som varer i tre-fire dager

med symptomer som inkluderer hoste, feber, tett nese og leddsmarter. Hos enkelte pasienter kan smitte føre til alvorlig infeksjon som krever innleggelse i sykehus. Det er mulighet for komplikasjoner, for eksempel lungebetennelse.

Eldre, spedbarn, immunosupprimerte eller personer med andre kroniske lidelser er særlig utsatt for alvorlige influensainfeksjoner. Aldersgruppen 5-59 år har en relativt høy forekomst av viruspåvisninger, men denne aldersgruppen blir i mindre grad lagt inn i sykehus. Influenza er sannsynligvis den infeksjonssykdommen i Norge som rammer flest og som gir størst sykdomsbyrde i form av sykehusinnleggelser og dødsfall. Hvert år smittes rundt 10 % av befolkningen og flere hundre dødsfall kan tilskrives influensainfeksjon.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Det er et behov for flere behandlingsalternativer hos pasienter som har influensa som er resistent mot andre legemidler mot influensa og/eller hos pasienter som ikke kan behandles med andre antivirale legemidler som administreres peroralt eller via inhalasjon.

Pasientgrunnlag i Norge

Firma estimerer at *maksimalt* 20 pasienter er aktuelle for behandling med Dectova hvert år i Norge.

Zanamivir intravenøst har i «Compassionate Use Programme» blitt gitt til de mest alvorlige tilfellene hvor annen medisinerings ikke har vært hensiktsmessig.

Data rapportert fra Norsk intensivregister i vintersesongen 2018/2019 viste 260 innleggelser i intensivavdeling med mistenkt influensa (193 bekreftede). Til tross for at det kan være mange innlagt på intensivavdelingen med influensa, er det få som mottar intravenøs behandling med zanamivir. Klinikere Legemiddelverket har konferert med mener derfor at firmaet sitt anslag på maksimalt 20 pasienter virker rimelig.

Behandling av alvorlig influensa A eller B- infeksjon i norsk klinisk praksis

Behandlingen av influensa er hovedsakelig støttende, bestående av symptomlindring og håndtering av komplikasjoner som kan oppstå. Antibiotika brukes ved komplikasjoner som for eksempel bakterieinfeksjoner i luftveiene. Norske myndigheter anbefaler lav terskel for behandling med neuraminidase-hemmer hos pasienter med svekket immunapparat og økt fare for alvorlig forløp. Enzymet neuraminidase hos influensa A- og B-virus kreves for replikasjon og frisetting av virus fra infiserte celler. Hemming av neuraminidase-aktivitet reduserer virusfrisetting og virusspredning.

Risikogrupper - aktuelle for antiviral behandling
Voksne over 65 år
Personer med underliggende kronisk sykdom (hjerte, lunge, nyrer, nevrologisk sykdom, metabolsk sykdom, diabetes)
Redusert immunitet på grunn av sykdom eller behandling
Gravide, inkludert opptil 2 uker etter fødsel
Svært alvorlig fedme (KMI >40)

Oseltamivir har de siste årene vært det eneste registrerte antivirale preparatet for indikasjonen influensa, og er fremdeles førstevalget av neuraminidase-hemmere.

Zanamivir er ment som et siste alternativ for pasienter med livstruende influensainfeksjon som er resistent mot andre legemidler mot influensa og/eller hos pasienter som ikke kan behandles med andre tilgjengelige antivirale legemidler som administreres peroralt eller via inhalasjon. Zanamivir vil trolig ikke fortrenge andre behandlinger fordi dette er det eneste registrerte antivirale legemiddelet som administreres intravenøst.

Nasjonal legemiddelberedskap gir føringer for hvilke medikamenter sykehus og staten må ha lagret i tilfelle av større kriser, der zanamivir trekkes frem som ett av to antiviralia mot influensa.

Behandling med zanamivir (Dectova)

Indikasjon

Dectova er indisert til behandling av komplisert og potensielt livstruende influensa type A og B virusinfeksjon hos voksne og barn (alder ≥ 6 måneder) når:

- Pasientens influensavirus er resistent eller mistenkt for å være resistent mot andre legemidler mot influensa enn zanamivir, og/eller
- Andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkludert inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten.

Virkningsmekanisme

Zanamivir er en hemmer av neuraminidase, et enzym som frigjør viruspartikler fra plasmamembranen til infiserte celler og promoterer virusspredning i luftveiene.

Dosering

Behandling med zanamivir bør påbegynnes så snart som mulig og vanligvis innen 6 dager etter de første symptomene på influensa.

Voksne: Anbefalt dose er 600 mg to ganger daglig i 5 til 10 dager gitt ved intravenøs infusjon.

Pediatrisk populasjon: Ungdom, barn og spedbarn bør få et vektbasert doseringsregime i 5 til 10 dager.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene som vurderes mulig eller sannsynligvis å være relatert til Dectova, er økning i alanin aminotransferase (2 %), økning i aspartat aminotransferase (1 %), hepatocellulær skade (1 %), diaré (1 %) og utslett (1 %). Den viktigste alvorlige bivirkningen var hepatocellulær skade, som ble observert i 2 pasienter (<1%).

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon.

Effektdokumentasjon

Dette legemiddelet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemiddelet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

I kliniske studier er det ikke vist at zanamivir 600 mg har vært overlegent mot oral oseltamivir eller mot 300 mg zanamivir med hensyn til tid til klinisk respons. Det var ingen signifikante forskjeller i den totale populasjonen eller i to prespesifiserte undergrupper.

Kostnader

Prisen på Dectova er ifølge GSK tilsvarende i hele Europa. Godkjent pris i norske kroner (godkjent 15.03.2020):

Zanamivir (Dectova) infusjonsvæske 10mg/ml, 20 ml (hetteglass): 425,80 NOK (AUP).

Med en normaldosering på 600 mg to ganger daglig i 5-10 dager, blir legemiddelkostnaden per pasient 12 774 – 25 548 NOK (AUP).

Til sammenligning er kostnaden 447 NOK for førstelinjebehandling med 75 mg peroral oseltamivirfosfat i ti dager for en voksen pasient med alvorlig influensa.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering av budsjettkonsekvenser basert på estimert pasientgrunnlag og legemiddelprisen for Dectova, *se nærmere omtale i rapporten, side 20-21*.

Legemiddelverket har beregnet hva de årlige legemiddelkostnadene vil være i scenarier som avhenger av pasientantall og antall liggedøgn. For en beskjeden influensasesong estimeres det at så lite som ti pasienter er aktuelle for behandling med Dectova, med en kostnad på mellom 127 740 – 255 480 NOK, avhengig av antall liggedøgn. I en kraftig influensasesong med om lag 50 pasienter som blir aktuelle for behandling vil kostnadene være på om lag 638 700 – 1 277 400 NOK med maks AUP priser inkl. mva.

Behovet for antiviralia de kommende årene er beheftet med usikkerhet. Antall intensivpasienter avhenger av virusets transmisjonsrate, alvorlighetsgrad av den kliniske sykdommen og belastningen på helsesektoren. Influenautbrudd har vist relativt stor variasjon mellom sesongene i Norge de siste årene, og man må ta høyde for at variasjonen vil fortsette.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for legemiddelbudsjettet

Basert på data og antakelser er det estimert at behandling med Dectova vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 255 480 – 510 960 NOK inkl. mva., avhengig av liggedøgn fordelt på maksimalt 20 pasienter årlig som vil motta behandling. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra GlaxoSmithKline AS, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 26. november 2020*.

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av zanamivir ved resistens mot andre legemidler mot influensa, og/eller andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkludert inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten.

GlaxoSmithKline AS har 24.11.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
395010	Dectova, Infusjonsvæske, oppløsning, 10 mg/ ml, 1X20 ml	425,80	

Dette tilsvarer en behandlingskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Behandlingskostnad er beregnet med dosering 600mg 2 ganger daglig i 5-10 dager i henhold til SPC.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet vil inngå i Sykehusinnkjøp sin anskaffelse LIS 2001a Antiinfektiver. Etter en eventuell beslutning om innføring i Beslutningsforum 14.12.2020, kan behandlingen tas i bruk umiddelbart, siden tilbudt pris ikke skiller seg nevneverdig fra maksimalpris. Tilbudt pris vil gjelde fra 15. januar 2021.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Fra 2011 har intravenøs zanamivir vært tilgjengelig i spesialisthelsetjenesten gjennom et «Compassionate Use Programme» godkjent av Legemiddelverket.¹

Dectova er nå godkjent på særlig grunnlag. Med en normaldosering på 600 mg to ganger daglig i 5-10 dager, er legemiddelkostnaden per pasient [REDACTED] NOK (LIS-AUP). Med antatt pasientvolum på maksimalt 20 pasienter, er maksimal budsjettkonsekvens om lag 500 000 NOK.

Informasjon om refusjon av zanamivir (Dectova) i andre land

Zanamivir (Dectova) er akseptert for bruk innen NHS Skottland for komplisert og potensielt livstruende influensa A- eller B virusinfeksjon i voksne og pediatriske pasienter (≥ 6 mnd) når

- Pasientens influensavirus er kjent eller mistenkt resistent til andre anti-influensa legemidler enn zanamivir og/eller
- Andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkludert inhalert zanamivir, ikke er egnet for pasienten

Det er ikke funnet informasjon om beslutning om bruk av Dectova i andre aktuelle land.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Zanamivir (Dectova) er godkjent på særskilt grunnlag, og EMA vil årlig evaluere all tilgjengelig ny informasjon om legemiddelet. Zanamivir er ment som et siste alternativ i behandlingen av komplisert og potensielt livstruende influensa type A eller B og vil supplere annen, symptomlindrende behandling.

Fagdirektørene anbefaler at zanamivir (Dectova) kan innføres til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	I henhold til bestillingen er det gjort en oppsummering av effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av dette legemiddelet til den aktuelle pasientgruppe.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Legemiddelet er av EMA godkjent på særskilt grunnlag. EMA vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemiddelet, og preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	

	Metode	Kommentar
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 26. november 2020
4. Lenke til metodevurdering
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_060_Zanamivir_Dectova_alvorlig%20influenza%20A%20eller%20B-%20infeksjon%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

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

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo 01.12.2020

Sak til beslutning: ID2018_060 Zanamivir (Dectova) behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B- infeksjon

Herved oversendes en sak til beslutning: Id2018_060 Zanamivir (Dectova) behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B- infeksjon

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.12.2020 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 og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	16.06.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	27.08.2018
Kontakt med produsent opprettet	27.08.2018
Dokumentasjon mottatt	29.04.2020
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	11.09.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	12.11.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	06.11.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	01.12.2020
Dato mottatt i RHF-ene	01.12.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	24.11.2020
Dato for prisnotat	26.11.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Logg ID 2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	198 dager
---	-----------

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. november 2020

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

ID2018_060: Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon

Bakgrunn

Vi viser til ID2018_060, forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket av 5.11.2020. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av zanamivir ved resistens mot andre legemidler mot influensa, og/eller andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkl. inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten. I følge metodevurderingen gir Nasjonal legemiddelberedskap føringer for hvilke medikamenter sykehus og staten må ha lagret i tilfelle av større kriser, der zanamivir trekkes frem som en av to antiviralia mot influensa

Vi viser til at fra 2009 har intravenøs zanamivir vært tilgjengelig i spesialisthelsetjenesten gjennom et Compassionate Use Program godkjent av Legemiddelverket.

Til orientering er zanamivir tilgjengelig og finansiert av Folketrygden over blåreseptordningen som inhalasjonspulver (Relenza)

Pristilbud

GlaxoSmithKline AS har 24.11.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
395010	Dectova, Infusjonsvæske, oppløsning, 10 mg/ ml, 1X20 ml	425,80	

Dette tilsvarer en behandlingskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP.

Behandlingskostnad er beregnet med dosering 600mg 2 ganger daglig i 5-10 dager i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Zanamivir (Dectova) er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet. Zanamivir er ment som et siste alternativ i behandlingen av komplisert og potensielt livstruende influensa type A eller B og vil supplere annen symptomlindrende behandling.



Med en normaldosering på 600 mg to ganger daglig i 5-10 dager, er legemiddelkostnaden per pasient [REDACTED] NOK (LIS-AUP)

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad eller kostnadseffektivitet.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til metodevurderingen hvor årlig budsjettkonsekvens er estimert til 255 480 – 510 961 NOK inkl. mva. for 20 pasienter årlig.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet vil inngå i Sykehusinnkjøp sin anskaffelse LIS 2001a Antiinfektiver. Etter en eventuell beslutning om innføring i Beslutningsforum 14.12.2020, kan behandlingen tas i bruk umiddelbart, siden tilbudt pris ikke skiller seg nevneverdig fra maksimalpris. Tilbudt pris vil gjelde fra 15. Januar 2021.

Informasjon om refusjon av zanamivir (Dectova) i andre land

Zanamivir (Dectova) er akseptert for bruk innen NHS Skottland for komplisert og potensielt livstruende influensa A- eller B virusinfeksjon i voksne og pediatriske pasienter (≥ 6 mnd) når

- Pasientens influensavirus er kjent eller mistenkt resistent til andre anti-influensa legmidler enn zanamivir og/eller
- Andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkludert inhalert zanamivir, ikke er egnet for pasienten

Sykehusinnkjøp har ikke funnet at Dectova har beslutning i andre relevante land.

Oppsummering

Intravenøst zanamivir har siden 2009 vært tilgjengelig i norsk klinisk praksis gjennom et compassionate use program. Dectova er nå godkjent på særlig grunnlag. I følge metodevurderingen er zanamivir trukket frem som et legemiddel som må være på lager i tilfelle større kriser av Nasjonal legemiddelberedskap.

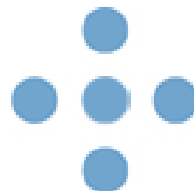
Med en normaldosering på 600 mg to ganger daglig i 5-10 dager, er legemiddelkostnaden per pasient [REDACTED] NOK (LIS-AUP). Med antatt pasientvolum på maksimalt 20 pasienter, er maksimal budsjettkonsekvens om lag 500 000.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver



Prosess		
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket		12.11.,2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger		17.11.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt		24.11.2020
Prisnotat ferdigstilt		26.11.2020
Saksbehandlingstid	14 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 121- 2020 ID2020_011 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra seks år som er aktuelle for systemisk behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_011 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra seks år som er aktuelle for systemisk behandling til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Sekukinumab (Cosentyx) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra seks år som er aktuelle for systemisk behandling, i henhold til godkjent bruksområde i markedsføringstillatelsen.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen, og at kommende pakning(er) for barn som veier mindre enn 50 kg ikke skal koste mer enn eksisterende pakninger.
3. Legemiddelet er allerede innført til behandling av plakkpsoriasis hos voksne.
4. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2020_011 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra seks år som er aktuelle for systemisk behandling*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2020_011 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra seks år som er aktuelle for systemisk behandling

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at sekukinumab (Cosentyx) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra seks år som er aktuelle for systemisk behandling, i henhold til godkjent bruksområde i markedsføringstillatelsen.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen, og at kommende pakning(er) for barn som veier mindre enn 50 kg ikke skal koste mer enn eksisterende pakninger.

Legemiddelet er allerede innført til behandling av plakkpsoriasis hos voksne.

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

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

Bakgrunn

Sekukinumab er fra før indisert til behandling av plakkpsoriasis hos voksne, og ble i 2015 innført i Spesialisthelsetjenesten som behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling¹. Markedsføringstillatelsen for sekukinumab er utvidet med følgende ordlyd: *Pediatrisk plakkpsoriasis: Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år som er aktuelle for systemisk behandling.*

¹ <https://nyemetoder.no/metoder/sekukinumab-cosentyx-indikasjon-i>

Metoden ble behandlet i møte i Bestillerforum 30. mars 2020 (sak 059-20). Det forelå et metodevarsel, saksnotat fra sekretariatet og informasjon fra Helsedirektoratet.

Beslutning: *Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF, LIS, utarbeide et prisnotat for sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år. Prisnotatet sendes til utkvittering hos Bestillerforum RHF i vanlig prosedyre.*

Det foreligger her en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevarselet

Om sykdommen

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos cirka 2% av befolkningen. Sykdommen har et kronisk residiverende forløp og kan debutere i alle aldre, men starter hyppigst i slutten av tenårene og i 20-årene. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som infeksjoner og legemidler (βreseptorantagonister, litium og klorokin) kan være utløsende. Ved svært utbredt og inflammatorisk aktiv psoriasis sees økt risiko for hjerte- og karsykdom, metabolsk syndrom og inflammatorisk tarmsykdom. Plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) utgjør ca. 90% av psoriasisstilfellene og er dermed den vanligste formen. Plakkpsoriasis består av en opphopning av hudceller. Plakket kan være svært rødt, kløende og sårt, og med hvite eller sølvfargede skjell. Plakket er tydelig avgrenset og kan forekomme nært sagt hvor som helst på kroppen, men er ikke særlig vanlig i håndflatene, under føttene eller steder der hud kommer i kontakt med hud. Det er anslått at om lag 11 000 psoriasispatienter får lokal/topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler hvert år i Norge.

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til et signalstoff i kroppen, interleukin 17A. Dette signalstoffet er involvert i betennelser og andre prosesser i kroppen ved flere autoimmune sykdomstilstander. Ved å binde seg til interleukin 17A, hindrer sekukinumab signalstoffet fra å utøve sin vanlige effekt. Dette bidrar til å redusere aktiviteten i immunsystemet, som igjen reduserer sykdomssymptomer. Sekunimumab er fra tidligere godkjent til behandling av en rekke autoimmune sykdommer, inkludert plakkpsoriasis, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt (dvs. radiografisk aksial spondyloartritt). Sekukinumab administreres som subkutane injeksjoner.

Dagens behandling

Det finnes mange ulike behandlinger for plakkpsoriasis avhengig av alvorlighetsgrad, alder og effekt av tidligere behandlinger. Dagens tilbud består av topikale behandlinger (kortisonkremer, vitamin-D analoger og lysbehandling) og systemiske behandlinger (metotreksat, acitretin, ciklosporin og biologiske legemidler). Fuktighetskremer er basisbehandling for alle psoriasispatienter ettersom det kan bidra til å myke opp plakk, fjerne flass, redusere kløe og rødhet, bygge opp hudbarrieren og forbedre absorbering av andre behandlende kremer. I gjeldende anbefaling fra LIS-1906 TNF BIO er aktuelle biologiske legemidler ved alvorlig plakkpsoriasis hos barn og unge adalimumab fra fire års alder og etanercept fra seks års alder, mens ustekinumab er indisert ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis fra 12 års alder.

Pristilbud

Novartis har i forbindelse med prisforhandlinger 7.8.2020 for sekukinumab i behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (ID 2019_120) bekreftet at dagens anbudspris også skal legges til grunn for indikasjonsutvidelsen pediatrik plakkpsoriasis. [REDACTED]

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
555196	Cosentyx inj 150mg/penn/ 2x1	15340,80	-
156439	Cosentyx inj 150mg/spr/2x1	15340,80	

Kostnadseffektivitet

Sekukinumab er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av plakkpsoriasis hos voksne i tråd med markedsføringstillatelsen (pasienter over 18 år). Vurderingene av om prioriteringskriteriene er oppfylt, som tidligere er gjort i voksenpopulasjonen, antas å være overførbare til yngre pasienter idet effekten anses som lik uavhengig av alder. Kostnadene ved behandling av barn fra seks år er lavere enn kostnadene ved behandling av pasienter over 18 år. Vanlig dosering for barn over 50 kg er standard dosering 150mg, mens for voksne er standard dosering 300mg. Pakning for barn som veier mindre enn 50 kg vil bli introdusert i løpet av 2021.

LIS TNF BIO anbudet

Det er mange legemidler som er innført i spesialisthelsetjenesten for behandling av plakkpsoriasis for voksne, men det er kun to TNF legemidler (adalimumab, etanercept) som er innført for pediatrik psoriasis. Disse ble innført før Nye Metoder ble etablert.

Sekukinumab er det tredje legemiddelet som har fått markedsføringstillatelse for pediatrik plakkpsoriasis.

I tabellen under er behandlingskostnader basert på innkommende tilbud i LIS 2006b TNF BIO ved bruk av adalimumab, etanercept og sekukinumab til pediatrik plakkpsoriasis. Kostnadene kan bli lavere for samtlige legemidler dersom pasientens vekt er lav.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I oversikten vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad for pediatrik plakk psoriasis basert på anbudspriser i LIS 2006a og 2006b TNF BIO (LIS-AUP inkl mva)

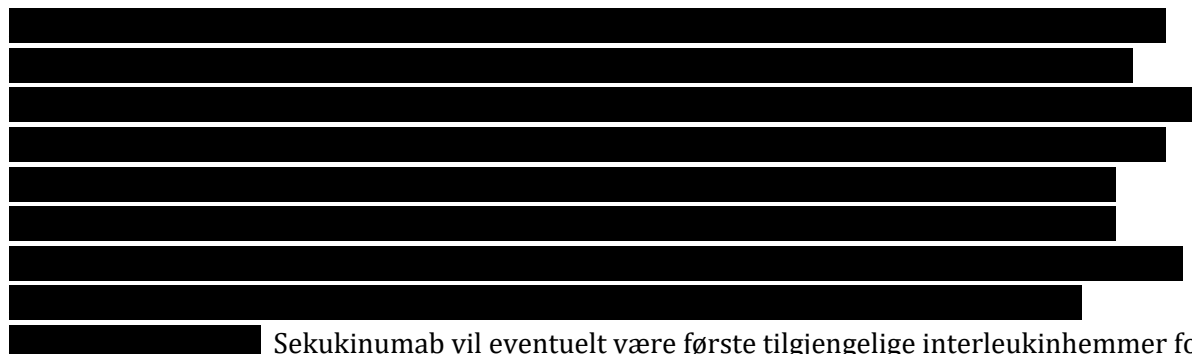
Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab			
Hyrimoz			
Etanercept			
Enbrel			
Ikke innført			
Sekukinumab			
Cosentyx			

Ved eventuelt positiv beslutning i Beslutningsforum vil sekukinumab til behandling av pediatrik plakkpsoriasis kunne gå inn i kommende 2006b-anbudet fra 1.2 2021.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Sekukinumab er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av plakkpsoriasis hos voksne i tråd med markedsføringstillatelsen (pasienter over 18 år). Vurderingene av om

prioriteringskriteriene er oppfylt, som tidligere er gjort i voksenpopulasjonen, antas å være overførbare til yngre pasienter idet effekten anses som lik uavhengig av alder. Kostnadene ved behandling av barn fra seks år er lavere enn kostnadene ved behandling av pasienter over 18 år.



Sekukinumab vil eventuelt være første tilgjengelige interleukinhemmer for behandling av plakkpsoriasis hos barn over seks år. Ved eventuell positiv beslutning om innføring i spesialisthelsetjenesten vil sekukinumab i behandling av pediatrik plakkpsoriasis kunne gå inn i det kommende 2006b-anbudet fra 1.2 2021. Ved eventuell positiv beslutning om innføring i spesialisthelsetjenesten, bør det forutsettes at for kommende pakning(er) for barn som veier mindre enn 50 kg, skal pakningene ikke koste mer enn eksisterende pakninger.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevarsel, saksdokumenter til saken i møte i Bestillerforum og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sekukinumab er fra tidligere indisert til behandling av plakkpsoriasis hos voksne, og ble i 2015 innført i Spesialisthelsetjenesten som behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Markedsføringstillatelsen for sekukinumab er nå utvidet med følgende ordlyd:

Pediatrik plakkpsoriasis: Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år som er aktuelle for systemisk behandling.

I tråd med indikasjonsutvidelse for sekukinumab (Cosentyx) anbefaler fagdirektørene at sekukinumab (Cosentyx) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra seks år som er aktuelle for systemisk behandling. Det forutsetter at kommende pakning(er) for barn som veier mindre enn 50 kg ikke skal koste mer enn eksisterende pakninger.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Metodevarsel LM nr 0 16 2020, oppdatert versjon 14.02.2020
3. Oppsummering fra sekretariatet til sak 059-20 i Bestillerforum (møte 30. mars 2020)
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 24. november 2020

NYE METODER

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

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

Oslo 01.12.2020

Sak til beslutning ID2020_011_Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_011_Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 01.12.2020 klarert at 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

Saksnummer 059-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_011 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA.
- Indikasjonsutvidelsen antas å gjelde behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn fra 6 år.
- Administreres som subkutane injeksjoner.
- Det foreligger to fase III-studier estimert ferdig i 2023.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Ingen.

Samlet vurdering / prioritering: Det er anbefalt en forenklet metodevurdering med data på effekt og sikkerhet, samt helseøkonomi. Dette støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill.

Finansieringsdivisjonen: Indikasjonsutvidelse, allerede godkjent til voksne. Ingen endring i finansieringsansvar, forenklet vurdering antagelig tilstrekkelig. RHF har finansieringsansvar fra 1.4.2015.

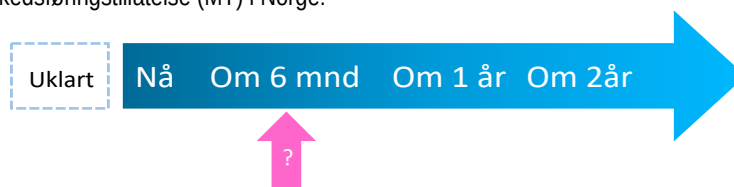


Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge; Hud
Virkestoffnavn: Sekukinumab
Handelsnavn: Cosentyx
ATC-kode: L04AC10
MT søker/innehaver: Novartis Europharm Limited (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin 17A. Dette signalstoffet er involvert i betennelser og andre prosesser i kroppen ved flere autoimmune sykdomstilstander. Ved å binde seg til interleukin 17A, hindrer sekukinumab signalstoffet fra å utøve sin vanlige effekt. Dette bidrar til å redusere aktiviteten i immunsystemet, som igjen reduserer sykdomssymptomer (2).

Sekukinumab er fra tidligere godkjent til behandling av en rekke autoimmune sykdommer, inkludert plakkpsoriasis, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt (dvs. radiografisk aksial spondyloartritt) (8). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av sekukinumab til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn fra 6 år (1).

Sekukinumab administreres som subkutane injeksjoner (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2% av befolkningen (3). Sykdommen har et kronisk residiverende forløp og kan debutere i alle aldre, men starter hyppigst i slutten av tenårene og i 20-årene (4). Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som infeksjoner og legemidler (β-reseptorantagonister, litium og klorokin) kan være utløsende. Ved svært utbredt og inflammatorisk aktiv psoriasis sees økt risiko for hjerte- og karsykdom, metabolsk syndrom og inflammatorisk tarmsykdom (3).

Plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) utgjør ca. 90% av psoriasistilfellene og er dermed den vanligste formen (5). Plakkpsoriasis består av en opphopning av hudceller. Plakket kan være svært rødt, kløende og sår, og med hvite eller sølvfargede skjell. Plakket er tydelig avgrenset og kan forekomme nært sagt hvor som helst på kroppen, men er ikke særlig vanlig i håndflatene, under føttene eller steder der hud kommer i kontakt med hud (6).

Det er anslått at om lag 11 000 psoriasispatienter får lokal/topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler hvert år i Norge (7).

Dagens behandling

Det finnes mange ulike behandlinger for plakkpsoriasis avhengig av alvorlighetsgrad, alder og effekt av tidligere behandlinger. Dagens tilbud består av topikale behandlinger (kortisonkremer, vitamin-D analoger og lysbehandling) og systemiske behandlinger (metotreksat, acitretin, ciklosporin og biologiske legemidler) (3). Fuktighetskremer er basisbehandling for alle

psoriasis pasienter ettersom det kan bidra til å myke opp plakk, fjerne flass, redusere kløe og rødhet, bygge opp hudbarrieren og forbedre absorbering av andre behandlende kremer (6).

I gjeldende anbefaling fra LIS-1906 TNF BIO er aktuelle biologiske legemidler ved alvorlig plakkpsoriasis hos barn og unge adalimumab fra 4 års alder og etanercept fra 6 års alder, mens ustekinumab er indisert ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis fra 12 års alder (8, 9, 10, 11).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det foreligger én norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder [ID2019_112](#)).

Det foreligger én metodevurdering om indikasjonen og virkestoffet, men for voksne (se Nye metoder [ID2015_004](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett norsk metodevarsel (se Nye metoder [ID2019_130](#)).

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (<http://www.io.nihr.ac.uk/report/secukinumab-for-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-in-children-aged-6-to-less-than-18-years-old/>).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter i alderen 6-17 år med alvorlig plakkpsoriasis som er kandidater for systemisk behandling (N = 162)	Lavdose sekukinumab: 75 mg ved vekt < 50 kg og 150 mg ved vekt ≥ 50 kg injiseres subkutant ved randomisering og uke 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 og 48. Placebo injiseres subkutant ved uke 13, 14 og 15 (i den blindete delen av studien) og hver 4. uke fra og med uke 52 til og med uke 232. Høydose sekukinumab: 75 mg ved vekt < 25 kg, 150 mg ved vekt mellom 25 kg og mindre enn 50 kg og 300 mg ved vekt ≥ 50 kg injiseres subkutant ved randomisering og uke 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 og 48. Placebo injiseres subkutant ved uke 13, 14 og	Placebo: 1-2 subkutane injeksjoner (avhengig av vekt) ved randomisering og uke 1, 2, 3, 4, og 8. Respondere vil avslutte behandling mens non-respondere vil få enten lavdose eller høydose subkutane injeksjoner sekukinumab ved uke 12, 13, 14, 15 og hver 4. uke fra og med uke 16 til og med uke 232. Etanercept: 0,8 mg/kg til maks 50 mg/dose injiseres subkutant ukentlig i 51 uker. Behandlingsfri oppfølging fra og med uke 52 til studieslutt.	1. Andel pasienter som oppnår 75 % forbedring i PASI¹ score fra baseline ved uke 12 2. Antall pasienter med IGA² – respons 0 eller 1 ved uke 12 3. Andel pasienter som oppnår 90 % forbedring i PASI¹ score fra baseline ved uke 12	NCT02471144 Fase III	Estimert Juli 2023

	15 (i den blindete delen av studien) og hver 4. uke fra og med uke 52 til og med uke 232.				
Pasienter i alderen 6-17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som er kandidater for systemisk behandling (N = 84)	Lavdose sekukinumab: Avhengig av kroppsvekt Høydose sekukinumab: Avhengig av kroppsvekt	Ingen kontrollgruppe	1. Andel pasienter som oppnår 75 % forbedring i PASI¹ score fra baseline ved uke 12 2. Antall pasienter med IGA² – respons 0 eller 1 ved uke 12 3. Andel pasienter som oppnår 90 % forbedring i PASI¹ score fra baseline ved uke 12	NCT03668613 Fase III	Estimert September 2023

¹ Psoriasis Area and Severity Index

² Investigator Global Assessment

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator ☒
- Sikkerhet relativt til komparator ☒
- Kostnader/ressursbruk ☒
- Kostnadseffektivitet ☐
- Organisatoriske konsekvenser ☐
- Etikk ☐
- Juridiske konsekvenser ☐
- Annet ☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒ Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
- Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/secukinumab/>
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>
- (3) <https://www.legemiddelhandboka.no/T16.4/Psoriasis>
- (4) https://www.lvh.no/symptomer_og_sykdommer/hud/annet/psoriasis
- (5) <https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasis-ulike-typer/>
- (6) <https://www.hudportalen.no/psoriasis/typer-psoriasis>
- (7) Hurtig metodevurdering - Dimetyl fumarat (Skilarence) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Vurdering av innsendt dokumentasjon. (08.01.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Skilarence_%20plakkpsoriasis_2018.pdf
- (8) LIS-1906 TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud – Perioden 01.02.2019-31.01.2020. Oslo: Sykehusinnkjøp. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf>
- (9) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_no.pdf
- (10) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_no.pdf
- (11) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf

Dato for første publisering

14.02.2020

Siste oppdatering

14.02.2020

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 24. november 2020

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

ID2020_011_Sekukinumab (Cosentyx) Behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år

Bakgrunn

Vi viser til beslutning i Bestillerforum RHF 30.03.2020 hvor Bestillerforum RHF bad Sykehusinnkjøp HF, utarbeide et prisnotat for sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år.

Sekukinumab er fra før indisert til behandling av plakkpsoriasis hos voksne, og ble i 2015 innført i Spesialisthelstjenesten som behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling¹. Markedsføringstillatelsen for sekukinumab er utvidet med følgende ordlyd: *Pediatrisk plakkpsoriasis: Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år som er aktuelle for systemisk behandling.*

Pristilbud

Novartis har i forbindelse med prisforhandlinger 7.8.2020 for sekukinumab i behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (ID2019_120) bekreftet at dagens anbudspris også skal legges til grunn for indikasjonutvidelsen pediatrisk plakkpsoriasis. [REDACTED]

[REDACTED]

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
555196	Cosentyx inj 150mg/penn/ 2x1	15340,80	- [REDACTED]
156439	Cosentyx inj 150mg/spr/2x1	15340,80	[REDACTED]

Pakning for barn som veier mindre enn 50 kg vil bli introdusert i løpet av 2021

Kostnadseffektivitet

Sekukinumab er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av plakkpsoriasis hos voksne i tråd med markedsføringstillatelsen (pasienter over 18 år). Vurderingene av om prioriteringskriteriene er oppfylt, som tidligere er gjort i voksenpopulasjonen, antas å være overførbare til yngre pasienter idet effekten anses som lik uavhengig av alder. Kostnadene ved behandling av barn fra 6 år er lavere enn kostnadene ved behandling av pasienter over 18 år. Vanlig

¹ <https://nyemetoder.no/metoder/sekukinumab-cosentyx-indikasjon-i>



dosering for barn over 50kg er standard dosering 150mg, mens for voksne er standard dosering 300mg. Pakning for barn som veier mindre enn 50 kg vil bli introdusert i løpet av 2021

LIS TNF BIO anbudet

Det er mange legemidler som er innført i spesialisthelsetjenesten for behandling av plakkpsoriasis for voksne, men det er kun to TNF legemidler (adalimumab, etanercept) som er innført for pediatrik psoriasis. Disse ble innført før Nye Metoder ble etablert. Sekukinumab er det tredje legemiddelet som har fått markedsføringstillatelse for pediatrik plakkpsoriasis.

I tabellen under er behandlingskostnader basert på innkommende tilbud i LIS 2006b TNF BIO ved bruk av adalimumab, etanercept og sekukinumab til pediatrik plakkpsoriasis. Kostnadene kan bli lavere for samtlige legemidler dersom pasientens vekt er lav.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I oversikten vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad for pediatrik plakk psoriasis basert på anbudspriser i LIS 2006 a og 2006b TNF BIO (LIS-AUP inkl mva)

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrmoz			
Etanercept Enbrel			
Ikke innført			
Sekukinumab Cosentyx			

Ved eventuelt positiv beslutning i bestiller/beslutningsforum vil sekukinumab i behandling av pediatrik plakkpsoriasis kunne gå inn i kommende 2006b-anbudet fra 1.2 2021.

Oppsummering

Sekukinumab er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av plakkpsoriasis hos voksne i tråd med markedsføringstillatelsen (pasienter over 18 år). Vurderingene av om prioriteringskriteriene er oppfylt, som tidligere er gjort i voksenpopulasjonen, antas å være overførbare til yngre pasienter idet effekten anses som lik uavhengig av alder. Kostnadene ved behandling av barn fra 6 år er lavere enn kostnadene ved behandling av pasienter over 18 år



Sekukinumab vil evt. være første tilgjengelige interleukinhemmer for behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år. Ved eventuelt positiv beslutning om innføring i spesialisthelsetjenesten vil sekukinumab i behandling av pediatrik plakkpsoriasis kunne gå inn i kommende 2006b-anbudet fra 1.2 2021. Ved eventuell positiv



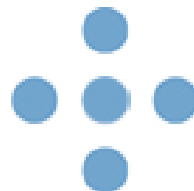
beslutning om innføring i spesialisthelsetjenesten, bør det forutsettes at for kommende pakning(er) for barn som veier mindre enn 50 kg, ikke skal koste mer enn eksisterende pakninger.

Tommy Juhl Nielsen
Avdelingsleder Nye Metoder

Asbjørn Mack
Fagsjef

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	-	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	05 -08 -2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	07 -08-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	24 -11-2020	
Saksbehandlingstid:	112 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 110 dager.	



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

**Sak 122- 2020 ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv
avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre –
eller senere behandlingslinjer**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv
avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer til
Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Lorlatinib (Lorviqua) kan innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. januar 2021.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lorlatinib (Lorviqua) kan innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.

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

Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. januar 2021.

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

Bakgrunn

Denne saken ble behandlet i møte i Beslutningsforum 27. januar 2020 (sak 006-2020)-lenke til [saksdokument](#).

Beslutningsforum gjorde denne beslutning:

1. *Lorlatinib (Lorviqua[®]) innføres ikke til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.*
2. *Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av denne behandlingen sammenlignet med dagens standardbehandling. I tillegg er prisen er for legemiddelet vesentlig høyere enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjonen.*

Dokumentasjonen som ble sendt inn av leverandør i forbindelse med den opprinnelige metodevurderingen var basert på den enarmede studien Profile 1001, der lorlatinib ble benyttet i andre linje. Det ble levert inn en indirekte sammenligning mot en komparator som ikke benyttes i norsk klinisk praksis (pemetreksed/docetaksel), og Legemiddelverket kunne derfor ikke etablere relativ effekt mot relevant komparator (den gang karboplatin/vinorelbin).

I etterkant av beslutningen i januar er nasjonale behandlingsretningslinjer endret. Dagens andrelinjebehandling er ikke lenger platinum dublett bestående av karboplatin og vinorelbin, men vurderes nå å være et regime bestående av atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin, som ble innført ved beslutning i Beslutningsforum 21. september 2020 (sak 89-2020). Det foreligger heller ikke nå beregning av relativ effekt av lorlatinib versus ny aktuell komparator.

Pristilbud

I etterkant av beslutningen i sak 006-2020 har Sykehusinnkjøp HF gjennomført nye prisforhandlinger med Pfizer, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 26. november 2020.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Pfizer har 29.09.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
406435	25 mg (90 stk)	70 161,30	
589336	25 mg (120 stk)	93 536,20	
169944	100 mg (30 stk)	70 161,30	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 100 mg 1 gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Lorviqua er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

I metodevurderingen som lå til grunn for beslutningen 27. januar 2020 står at Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lorlatinib sammenlignes med kjemoterapi siden det mangler pålitelige data for relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort. Den innsendte helseøkonomiske modellen kan være relevant, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre lorlatinib står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med dagens standardbehandling i aktuell pasientgruppe.

Etter beslutningen i Beslutningsforum (sak 006-2020) er nasjonalt handlingsprogram for sykdommen endret:

Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, G1202R. Lorlatinib, som har markedsføringstillatelse, men som ikke ennå er vurdert i Nye Metoder, er rapportert å være virksom tross tilstedeværelse av G1202R [267, 268], men ingen av de andre

tilgjengelige ALK-hemmerne har effekt mot denne mutasjonen. Brigatinib er rapportert å kunne gi responser hos enkeltpasienter med progresjon etter alektinib [269]. Inntil godkjenning av flere ALK-hemmere foreligger, anbefales kjemoterapi kombinert med immunterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC etter ceritinib eller alektinib. I en nylig publisert fase III-studie hvor pasienter med ikke-plateepitelkarsinom-NSCLC ble randomisert til karboplatin, paklitaksel, bevacizumab og enten placebo eller PD-L1-hemmeren atezolizumab, ble det vist at en subgruppe som var EGFR- eller ALK-positive og som hadde fått en linje målrettet behandling hadde tilsvarende god effekt av immunterapi som de ubehandlede mutasjons-negative (IMPower 150 [250]). Immunterapi alene direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave respsnrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

Figuren viser oppdatert behandlingsalgoritme, avansert NSCLC (Kilde: Helsebiblioteket)



Sykehusinnkjøp har innhentet innspill fra det kliniske miljøet om hvor lorlatinib ved en eventuell innføring ville plassere seg i behandlingsforløpet og hva den eventuelt vil erstatte for de aktuelle pasientene. Sykehusinnkjøp ba også om en vurdering av pasientantallet. Tilbakemeldingen er at relevant komparator til lorlatinib nå er blitt atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin. Denne kombinasjonen ble besluttet innført i september 2020 (sak 089-2020). Sykehusinnkjøp meldte den saken inn til ny beslutning som følge av at det var kommet biotilsvarende konkurranse på markedet og at Sykehusinnkjøp gjennom anbudskonkurranse hadde fått nye, lavere priser for bevacizumab.

Basert på den nye prisen for lorlatinib alene, vil det ikke være grunnlag for å ta utgangspunkt i eksisterende metodevurdering ved en ny beslutning fordi klinisk praksis har endret seg.

Sykehusinnkjøp sin vurdering er at det kan være grunnlag for å vurdere denne saken på ny med bakgrunn i en sammenligning mellom legemiddelkostnaden for atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin (dagens andrelinje) versus lorlatinib. Beslutningen vil da måtte basere seg på at det ikke er dokumentert mereffekt av lorlatinib i forhold til dagens andre linjebehandling.

Det kan ikke utelukkes at en indirekte sammenligning basert på samme enarmede andrelinjestudie vil bli ansett som svært usikker. Ved en eventuell innføring av lorlatinib i andre linje, vil atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin forskyves til et behandlingsalternativ i tredje linje. Lorlatinib er et peroralt behandlingsalternativ (tablett) som er enkelt å administrere.

Budsjettkonsekvenser

I den opprinnelige metodevurderingen skrev Legemiddelverket:

Antall relevante pasienter for andrelinjebehandling med lorlatinib er antatt å være om lag 22 pasienter 5 år etter innføringen av lorlatinib. Legemiddelverket skriver videre:

Totalt antall pasienter i andrelinjebehandling som vil kunne være aktuell for ALK-rettet behandling er om lag 32 pasienter hvert år. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen valgt å fokusere på andrelinjebehandling ettersom det vil være svært få pasienter i tredje- eller senere linjer som vil kunne motta lorlatinib. I henhold til indikasjonsordlyden for bruk av lorlatinib i tredje- eller senere linjer, må krizotinib og en annen ALK- TKI vært gitt tidligere i behandlingsforløpet. Alle pasienter som er aktuell for målrettet behandling i dag starter med alektinib.

Tilbakemeldingen til Sykehusinnkjøp fra det kliniske miljøet er at av de pasienter som er aktuelle for andrelinjebehandling etter alektinib, vil lorlatinib være aktuelt for i praksis alle, slik at pasientantallet nå vurderes å ligge nærmere 32 pasienter enn 22 pasienter.

Sykehusinnkjøp har foretatt en sammenligning av legemiddelkostnaden mellom atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin og lorlatinib. Atezolizumab og bevacizumab står i utgangspunktet for den største delen av kostnaden (men prisen for bevacizumab er som nevnt betydelig redusert som følge av biotilsvarende konkurranse). For paklitaksel og karboplatin har det vært generisk konkurranse i mange år med sterk priskonkurranse. Sykehusinnkjøp har derfor kun lagt vekt på kostnadsforskjellen mellom atezolizumab/bevacizumab og lorlatinib i sammenligningen. Dette er også i tråd med beregningene for LIS onkologisk anbefaling der det framgår at ny månedskostand er: [REDACTED] kroner (LIS-AUP) beregnet ut fra 1200 mg atezolizumab og 15 mg/kg bevacizumab. Månedlig legemiddelkostnad per pasient for lorlatinib er [REDACTED]

[REDACTED] Gitt at pasientgrunnlaget er opp mot 32 pasienter, [REDACTED]

Det vil si at en eventuell innføring av lorlatinib [REDACTED]

[REDACTED] Hvorvidt behandlingen er kostnadseffektiv sammenliknet med atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin er det ikke mulig å vurdere ettersom mereffekten ikke er dokumentert.

Sykehusinnkjøp har også sett hen til kostnaden på behandlingen pasientene vil få i første linje i henhold til handlingsprogrammet. Alektinib er anbefalt behandling i første linje. Med gjeldende avtale er månedsprisen [REDACTED] En annen ALK-hemmer og Pfizer-produkt, krizotinib, har en månedskostnad på [REDACTED] Sykehusinnkjøp vurderer at lorlatinib [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Atezolizumab inngår i dag i konkurranse med andre PD1/PDL1-hemmere. Ny konkurranse gjeldende fra 1.2.2021 er gjennomført denne høsten med tilbudsfrist 4.11.2020. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] samlet for 32 pasienter.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Sykehusinnkjøp vurderer at det kan være grunnlag for å fatte beslutning i denne saken på ny med bakgrunn i en sammenligning mellom legemiddelkostnaden for atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin versus lorlatinib. Sykehusinnkjøp mener usikkerheten knyttet til mereffekten ved lorlatinib bør påvirke hvilken pris som kan aksepteres.

Ved en eventuell beslutning om å innføre lorlatinib (Lorviqua) i spesialisthelsetjenesten, vil prisen kunne bli gjeldende fra 15.01.2021.

Informasjon om refusjon av lorlatinib (Lorviqua) i andre land

Danmark: Medicinrådet i ga 22. juni 2020 følgende anbefaling:

Medicinrådet anbefaler ikke lorlatinib til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK)-translokation (også kaldet ALK-positive). Vi anbefaler ikke lorlatinib som andenlinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, da sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, set i lyset af usikkerhederne omkring effekten og bivirkningerne. Vi anbefaler ikke lorlatinib som tredje linjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, da sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, set i lyset af usikkerhederne omkring effekten og bivirkningerne. Værdien af lægemidlet kan samlet set ikke kategoriseres. Datagrundlaget er forbundet med væsentlig usikkerhed. Rådet finder det ikke sandsynliggjort, at lorlatinib er bedre end nuværende standardbehandling, som er platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet har 12. november 2020 startet en revurdering av saken. Medicinrådet begrunner revurderingene i baggrund af supplerende data fra ansøger og en ny prisforhandling med Amgros.

Sverige: Lorviqua er gitt refusjon i Sverige:

Subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars sjukdom har progredierat efter:

- alectinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (ALK-TKI) eller*
- krizotinib och minst en annan ALK-TKI*

England: 13. mai 2020 ga NICE følgende anbefaling:

Lorlatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose disease has progressed after:

- alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor or*
- crizotinib and at least 1 other ALK tyrosine kinase inhibitor.*

It is recommended only if the company provides lorlatinib according to the commercial arrangement.

Skottland: SMC ga 7. februar 2020 følgende anbefaling:

Lorlatinib (Lorviqua®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment. Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed after:

- alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or*
- crizotinib and at least one other ALK TKI*

In the relevant subgroup of a non-comparative phase I/II study of previously-treated patients with ALK-positive advanced NSCLC, lorlatinib was associated with an objective response rate of approximately 40%.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting

Vurdering fra fagdirektørene

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

Dette legemiddelet har fått betinget markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjon. For den aktuelle pasientgruppe er det et stort udekket behov for ny terapi.

Ved behandling av denne metoden i januar 2020 sa Beslutningsforum nei til å innføre den fordi det ikke forelå tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten sammenlignet med dagens standardbehandling som da var platinum dublett bestående av karboplatin og vinorelbin.

I etterkant av beslutningen i januar er nasjonale behandlingsretningslinjer endret. Dagens andrelinjebehandling vurderes nå å være atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin, som ble innført ved beslutning i Beslutningsforum 21. september 2020 (sak 89-2020). Det foreligger heller ikke nå beregning av relativ effekt av lorlatinib versus den nye aktuelle komparator.

Lorlatinib er et peroralt behandlingsalternativ (tablett) som er enkelt å administrere.

Med gjeldende pristilbud vil en eventuell innføring av lorlatinib

Hvorvidt behandlingen er kostnadseffektiv sammenliknet med atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin er det ikke mulig å vurdere ettersom mereffekten ikke er dokumentert.

Fagdirektørene anbefaler at Lorlatinib (Lorviqua) kan innføres til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Nei

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

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenke:

1. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 26. november 2020
2. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lorlatinib%20\(Lorviqua\)_ID2018_092-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lorlatinib%20(Lorviqua)_ID2018_092-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. november 2020

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

ID2018_092 Ny vurdering: Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer

Bakgrunn

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 27. januar 2020:

1. *Lorlatinib (Lorviqua[®]) innføres ikke til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer*
2. *Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av denne behandlingen sammenlignet med dagens standardbehandling. I tillegg er prisen er for legemiddelet vesentlig høyere enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjonen*

Dokumentasjonen som ble sendt inn av leverandør i forbindelse med den opprinnelige metodevurderingen baserte seg på den enarmede studien Profile 1001, der lorlatinib ble benyttet i 2. linje. Det ble levert inn en indirekte sammenligning mot en komparator som ikke benyttes i norsk klinisk praksis (pemetreksed/docetaxel), og Legemiddelverket kunne derfor ikke etablere relativ effekt mot relevant komparator (den gang karboplatin/vinorelbin). I etterkant av beslutningen er nasjonale behandlingsretningslinjer endret, og dagens 2. linjebehandling er ikke lenger platinum dublett bestående av karboplatin og vinorelbin, men vurderes nå å være et regime bestående av atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin, som ble innført ved beslutning i Beslutningsforum 21. september 2020. Det foreligger heller ikke nå beregning av relativ effekt av lorlatinib vs. ny, aktuell komparator.

Sykehusinnkjøp har gjennomført nye prisforhandlinger med Pfizer i etterkant av beslutningen.

Pristilbud

Pfizer har 29.09.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
406435	25 mg (90 stk)	70 161,30	
589336	25 mg (120 stk)	93 536,20	
169944	100 mg (30 stk)	70 161,30	



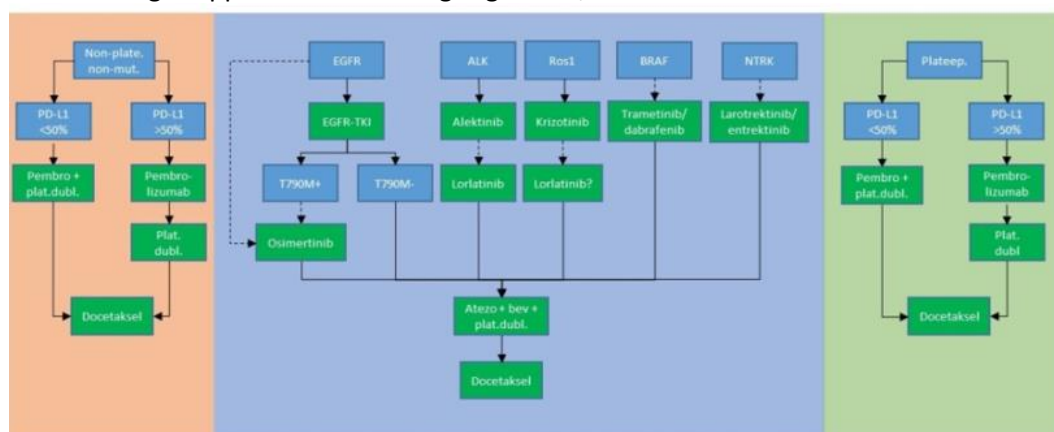
Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 100 mg 1 gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Lorviqua er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

I metodevurderingen som lå til grunn for beslutningen 27. januar 2020 står at Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lorlatinib sammenlignes med kjemoterapi siden det mangler pålitelige data for relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort. Den innsendte helseøkonomiske modellen kan være relevant, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre lorlatinib står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med dagens standardbehandling i aktuell pasientgruppe.

Etter beslutning i Beslutningsforum er nasjonalt handlingsprogram for sykdommen endret: Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, G1202R. Lorlatinib, som har markedsføringstillatelse, men som ikke ennå er vurdert i Nye Metoder, er rapportert å være virksom tross tilstedeværelse av G1202R [267, 268], men ingen av de andre tilgjengelige ALK-hemmerne har effekt mot denne mutasjonen. Brigatinib er rapportert å kunne gi responser hos enkeltpasienter med progresjon etter alektinib [269]. Inntil godkjenning av flere ALK-hemmere foreligger, anbefales kjemoterapi kombinert med immunterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC etter ceritinib eller alektinib. I en nylig publisert fase III-studie hvor pasienter med ikke-plateepitelkarsinom-NSCLC ble randomisert til karboplatin, paklitaksel, bevacizumab og enten placebo eller PD-L1-hemmeren atezolizumab, ble det vist at en subgruppe som var EGFR- eller ALK-positive og som hadde fått en linje målrettet behandling hadde tilsvarende god effekt av immunterapi som de ubehandlede mutasjons-negative (IMPower 150 [250]). Immunterapi alene direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

I figuren under følger oppdatert behandlingsalgoritme, avansert NSCLC:



Kilde: Helsebiblioteket

Sykehusinnkjøp har innhentet innspill fra det kliniske miljøet om hvor lorlatinib ved en ev. innføring ville plassere seg i behandlingsforløpet og hva den ev. vil erstatte for de aktuelle pasientene. Vi har også bedt om en vurdering av pasientantallet. Tilbakemeldingen er at relevant komparator til lorlatinib nå er blitt atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin. Denne kombinasjonen ble



besluttet innført i september 2020 jf. i sak 089-2020. Sykehusinnkjøp meldte denne saken inn til ny beslutning som følge av at det var kommet biotilsvarende konkurranse på markedet og at Sykehusinnkjøp gjennom anbudskonkurranse hadde fått nye, lavere priser for bevacizumab.

Basert på den nye prisen for lorlatinib alene, vil det ikke være grunnlag for å ta utgangspunkt i eksisterende metodevurdering ved en ny beslutning fordi klinisk praksis har endret seg.

Sykehusinnkjøp sin vurdering er at det kan være grunnlag for å vurdere denne saken på nytt med bakgrunn i en sammenlikning mellom legemiddelkostnaden for atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin (dagens 2. linje) vs. lorlatinib. Beslutningen vil da måtte basere seg på at det ikke er dokumentert mereeffekt av lorlatinib i forhold til dagens 2. linjebehandling. Alternativet vil være at det bestilles en ny metodevurdering med ny dokumentasjon. Det kan ikke utelukkes at en indirekte sammenlikning basert på samme enarmede andrelinjestudie vil bli ansett som svært usikker. Ved en ev. innføring av lorlatinib i 2. linje, vil atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin forskyves til et behandlingsalternativ i 3. linje.

Budsjettkonsekvenser

I den opprinnelige metodevurderingen skrev Legemiddelverket:

Antall relevante pasienter for andrelinjebehandling med lorlatinib er antatt å være om lag 22 pasienter 5 år etter innføringen av lorlatinib. Legemiddelverket skriver videre:

Totalt antall pasienter i andrelinjebehandling som vil kunne være aktuell for ALK-rettet behandling er om lag 32 pasienter hvert år. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen valgt å fokusere på andrelinjebehandling ettersom det vil være svært få pasienter i tredje- eller senere linjer som vil kunne motta lorlatinib. I henhold til indikasjonsordlyden for bruk av lorlatinib i tredje- eller senere linjer, må krizotinib og en annen ALK- TKI vært gitt tidligere i behandlingsforløpet. Alle pasienter som er aktuell for målrettet behandling i dag starte med alektinib.

Tilbakemeldingen fra det kliniske miljøet til Sykehusinnkjøp er at av de pasienter som er aktuelle for 2.linjebehandling etter alektinib, vil lorlatinib være aktuelt for i praksis alle, slik at pasientantallet nå vurderes å ligge nærmere 32 pasienter enn 22 pasienter.

Sykehusinnkjøp har foretatt en sammenlikning av legemiddelkostnaden mellom atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin og lorlatinib. Atezolizumab og bevacizumab står i utgangspunktet for den største delen av kostnaden (men prisen for bevacizumab er som nevnt betydelig redusert som følge av biotilsvarende konkurranse). For paklitaksel og karboplatin har det vært generisk konkurranse i mange år med sterk priskonkurranse. Sykehusinnkjøp har derfor kun lagt vekt på kostnadsforskjellen mellom atezolizumab/bevacizumab og lorlatinib i sammenlikningen.

Dette er også i tråd med beregningene for LIS onkologisk anbefaling der det framgår at ny månedskostand er: [redacted] kroner beregnet ut fra 1200 mg atezolizumab og 15 mg/kg bevacizumab. Månedlig legemiddelkostnad per pasient for lorlatinib er [redacted]

[redacted] Gitt at pasientgrunnet er opp mot 32 pasienter, [redacted]

[redacted] Dvs. at en ev. innføring av lorlatinib vil [redacted] Hvorvidt behandlingen er kostnadseffektiv sammenliknet med atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin er det ikke mulig å vurdere ettersom mereeffekten ikke er dokumentert.

Sykehusinnkjøp har også sett hen til kostnaden på behandlingen pasientene vil få i 1. linje ihht handlingsprogrammet. Alektinib er anbefalt behandling i 1. linje. Med gjeldende avtale er månedsprisen [redacted]. En annen ALK-hemmer og Pfizer-produkt, krizotinib, har en



månedskostnad på [redacted] Sykehusinnkjøp vurderer at lorlatinib [redacted]
[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Atezolizumab inngår i dag i konkurranse med andre PD1/PDL1-hemmere. Ny konkurranse gjeldende fra 1.2.2021 er gjennomført denne høsten med tilbudsfrist 4.11.2020. [redacted]
[redacted]

Informasjon om refusjon av lorlatinib (Lorviqua) i andre land

Danmark: Medicinrådet i ga 22. juni 2020 følgende anbefaling:

Medicinrådet anbefaler ikke lorlatinib til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK)-translokation (også kaldet ALK-positive). Vi anbefaler ikke lorlatinib som andenlinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, da sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, set i lyset af usikkerhederne omkring effekten og bivirkningerne. Vi anbefaler ikke lorlatinib som tredjelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, da sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, set i lyset af usikkerhederne omkring effekten og bivirkningerne. Værdien af lægemidlet kan samlet set ikke kategoriseres. Datagrundlaget er forbundet med væsentlig usikkerhed. Rådet finder det ikke sandsynliggjort, at lorlatinib er bedre end nuværende standardbehandling, som er platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet har 12. november 2020 startet en revurdering av saken. Medicinrådet begrunner revurderingene i *baggrund af supplerende data fra ansøger og en ny prisforhandling med Amgros.*

Sverige: Lorviqua er gitt refusjon i Sverige:

Subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars sjukdom har progredierat efter:

- *alektinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (ALK-TKI) eller*
- *krizotinib och minst en annan ALK-TKI*

England: 13. mai 2020 ga NICE følgende anbefaling

Lorlatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose disease has progressed after:

- *alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor or*
- *crizotinib and at least 1 other ALK tyrosine kinase inhibitor.*

It is recommended only if the company provides lorlatinib according to the commercial arrangement.

Skottland: SMC ga 7. februar 2020 følgende anbefaling:



lorlatinib (Lorviqua®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment. Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed after:

- *alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or*
- *crizotinib and at least one other ALK TKI*

In the relevant subgroup of a non-comparative phase I/II study of previously-treated patients with ALK-positive advanced NSCLC, lorlatinib was associated with an objective response rate of approximately 40%.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting

Oppsummering

Sykehusinnkjøp vurderer at det kan være grunnlag for å fatte beslutningen i denne saken på nytt med bakgrunn i en sammenlikning mellom legemiddelkostnaden for atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin vs. lorlatinib. Sykehusinnkjøp mener usikkerheten knyttet til mereeffekten ved lorlatinib bør påvirke hvilken pris som kan aksepteres. [REDACTED]

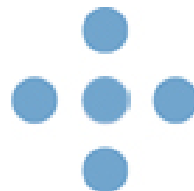
[REDACTED] Sykehusinnkjøp mener dette må vurderes opp mot å bestille en ny metodevurdering hvor det legges ny komparator (atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin) til grunn, samt oppdatert effektdokumentasjon.

Ved en ev. beslutning om å innføre lorlatinib (Lorviqua) i spesialisthelsetjenesten, vil prisen kunne bli gjeldende fra 15.01.2021.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver

Prosess		
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket		N/A
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger		29.01.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt		23.09.2020
Prisnotat ferdigstilt		26.11.2020
Saksbehandlingstid	302 dager hvorav 238 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 64 dager.	



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 123- 2020 ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi

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_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) kan innføres for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi.
2. Det forutsetter lik eller lavere pris enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 1. mars 2021.

Oslo, 04.12. 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 04.12.2020

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

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

ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) kan innføres for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 1. mars 2021.

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

Bakgrunn

Metodevarsel for denne metoden ble behandlet i Bestillerforum i møte 18. desember 2017 (sak 183-17). Beslutning: *Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering men ber Statens legemiddelverk om å undersøke kostnadene for metoden og om det er mulig å gjøre en forenklet metodevurdering.* I Bestillerforum RHF 31. august 2020 (sak 129-20), ba Bestillerforum RHF Sykehusinnkjøp HF, LIS om å utarbeide et prisnotat. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevarselet (november 2017)

Metoden er en ny formulering av to eksisterende virkestoff (nytt preparat).

Metoden er en ny type vevsylim (topikalt hemostatika) bestående av humant fibrinogen (tetningsproteinkomponent) og humant trombin (trombinoppløsning) som påføres overflaten av blodårer for å stanse blødninger (oppnå hemostase) under operasjon.

De to aktive komponentene fibrinogen og trombin er naturlig forekommende humane proteiner isolert fra donorblod. Komponentene kombineres når de påføres. Trombin bidrar til at fibrinogen spaltes og aggregerer til et fibrinkoagel som utgjør vevslimet.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Topikale hemostatika eller vevslim blir brukt som støttende behandling eller som et alternativ til standard kirurgiske teknikker for å kontrollere blødninger og for å lukke sår/separert vev. De fleste rutinemessige, planlagte kirurgiske operasjoner gjennomføres hos pasienter med minimalt blodtap. Det kan likevel være situasjoner hvor kirurgiske teknikker for å stanse blødning er utilstrekkelige eller ikke aktuelle, for eksempel ved behandling av pasienter som står på antikoagulerende behandling, pasienter med platedysfunksjon, eller pasienter med blødersykdommer. Metoden kan også være aktuelt ved for eksempel plastisk og gjenoppbyggende kirurgi og brannskadekirurgi. Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Topikale hemostatika kan inndeles i to hovedkategorier; (i) fysiske agens, som fremmer hemostase gjennom et passivt substrat/fysisk barriere, og (ii) biologisk aktive agens, som fremmer koaguleringen der hvor blødningen opptrer. Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer for når topikale hemostatika skal benyttes eller hvilke preparater som er de(t) mest optimale. Det finnes flere vevslim med markedsføringstillatelse i Norge for bruk sammen med eller i tillegg til suturer eller stifter for å oppnå stans av blødning ved kirurgi. I likhet med den nye metoden består disse av to separate komponenter som kombineres når de påføres. Komponent I (tetningsproteinopløsning) inneholder en konsentrert oppløsning med humane plasmaproteiner som kan levre seg (fibrinogen), komponent II inneholder humant trombin (trombinopløsning).

VeraSeal

Komponent 1: Humanfibrinogen 80 mg/ml

Komponent 2: Humantrombin 500 IE/ml

Produsert fra plasma fra humane donorer

Indikasjoner

Støttende behandling hos voksne når kirurgiske standardteknikker er utilstrekkelige:

- til bedring av hemostase
- som suturstøtte ved karkirurgi

Administrasjon og dosering

VeraSeal skal kun brukes av erfarne kirurger som har fått opplæring i bruk av dette legemiddelet.

Dosering

Volumet av VeraSeal som skal appliseres og hyppigheten av applikasjon skal alltid vurderes ut fra pasientens underliggende kliniske behov. Dosen som skal appliseres styres av variabler som omfatter, men ikke er begrenset til, type kirurgisk inngrep, størrelse på området og tilsiktet applikasjonsmetode samt antall applikasjoner. Applikasjonen av legemidlet må tilpasses individuelt av behandlende lege.

For nærmere omtale av administrasjonsmåte, kontraindikasjoner, forsiktighetsregler, se lenke til preparatomtale.¹

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra Johnson & Johnson AB, se notat fra Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS), datert 12. november 2020.

RHF har i dag rammeavtale med Johnson & Johnson AB om humanfibrinogen og humantrombin, oppløsning til vevslim for legemiddelet Evicel. Omrix biopharmaceuticals SA innehar markedsføringstillatelsen, men gjennom en avtale er Johnson & Johnson AB norsk representant. Johnson & Johnson AB skal nå erstatte legemiddelet Evicel, med legemiddelet VeraSeal. VeraSeal er også en oppløsning til vevslim, med innhold av humanfibrinogen og humantrombin. Instituto Grifols S.A. innehar markedsføringstillatelsen, men gjennom en avtale er det Johnson & Johnson AB som er norsk representant.

Sykehusinnkjøp har vurdert om det nye produktet VeraSeal kan erstatte Evicel medisinsk og i eksisterende rammeavtale, samt vurdert kostnadene ved behandlingen i lys av bytte av produkt og leverandør.

Johnson & Johnson AB har 22.10.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
390133	Veraseal, 80 mg/ml 500 IE/ml, 2ml	*	
595671	Veraseal, 80 mg/ml 500 IE/ml, 4ml	*	

*ikke fastsatt pr 12.11.2020

Legemiddelet administreres i forbindelse med kirurgi. Det er ikke relevant å beregne kostnader over en lengre tidsperiode i denne saken. Applikasjonen av legemiddelet må tilpasses individuelt av behandlende lege. I kliniske studier har individuell dosering vanligvis variert fra 0,3 til 12 ml. Ved andre prosedyrer kan det være nødvendig med større volum.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnadene ved behandling med VeraSeal og Evicel, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, preparatomtaler, innspill fra LIS-kontakter og aktuelle LIS-priser.

Det er noen ulikheter i håndtering av legemidlene/istandgjøring av legemidlene før bruk. Sykehusinnkjøp mener likevel at dette ikke medfører nevneverdige endring i kostnader knyttet til overgang til ny leverandør av vevslim, verken i form av arbeidstid eller utstyr.

Sykehusinnkjøp mener, basert på informasjon fra leverandør og en sammenligning av preparatomtalene, at kostnadene ved overgang til VeraSeal kan vurderes ved en enkel sammenligning av legemiddelkostnader, der Evicel 1 ml kan sammenlignes direkte med VeraSeal 2 ml.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veraseal-epar-product-information_no.pdf

Dagens produkt/pakning	Nytt produkt/pakning	LIS-AUP (inkl mva. NOK)
Evicel 1 ml (50-90mg, 800-1200IE)	VeraSeal 2 ml (160mg/1000 IE)	
Evicel 2 ml (100-180mg, 1600-2400IE)	VeraSeal 4 ml (320mg/2000IE)	

Budsjettkonsekvenser

Betydning for fremtidig anskaffelse

VeraSeal vil erstatte Evicel i anskaffelsene fra Johnson & Johnson AB.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Legemiddelet VeraSeal erstatter Evicel, begge legemidlene markedsføres i Norge av Johnson & Johnson AB. Legemidlene inneholder humanfibrinogen og humantrombin og vil brukes på samme måte for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi. Innholdet av humanfibrinogen og humantrombin er tilsvarende i de to legemidlene. Det er noen ulikheter i istandgjøring av legemidlene, men Sykehusinnkjøp vurderer at det ikke medfører økte kostnader.

En eventuell innføring med tilbudt LIS-pris kan tre i kraft fra tidspunktet leverandøren markedsfører de nye pakningene.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Legemiddelet VeraSeal inneholder humant fibrinogen og humant trombin og brukes som støttende behandling eller som et alternativ til standard kirurgiske teknikker for å kontrollere blødninger og for å lukke sår/separert vev. VeraSeal vil erstatte Evicel som er i bruk nå. Det er tilsvarende innhold av fibrinogen og trombin i de to legemidlene.

Fagdirektørene anbefaler at VeraSeal kan innføres til bruk ved kirurgi for å kunne oppnå lokal stans av blødning (hemostase).

Vedlegg:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Metodevarsel LM nr 084 2017, oppdatert versjon 08.11.2017
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 12. november 2020

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

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

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo 23.11.2020

Sak til beslutning: ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 23.11.2020 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no



Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå stans av blødning (hemostase) under kirurgi

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt: Blod; Kirurgi

Generisk navn: humant fibrinogen og humant trombin

Handelsnavn: VeraSeal

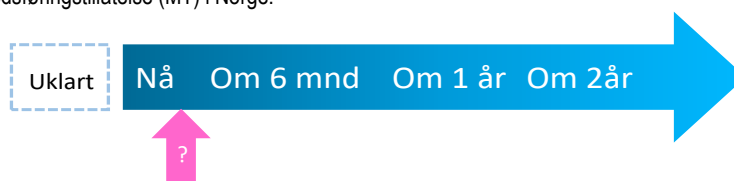
MT søker/innehaver: Instituto Grifols S.A.

Synonymer virkestoff: vevslim; fibrinvevslim; fibrin sealant (FS) Grifols

Synonymer indikasjon: Hemoragi; Blødning; Blodtap ved kirurgi; Hemostase; Kirurgisk hemostase; Hemostatika; Koagulanter

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av to eksisterende virkestoff (nytt preparat). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er gitt såkalt «positive opinion» av Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) under det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Preparatet har tidligere vært søkt markedsført og har vært til vurdering hos EMA, men søknaden ble trukket i september 2015 fordi søknaden på det tidspunktet ikke oppfylte EMAs krav til dokumentasjon (2).

Forventet finansieringsordning

Sykehus	☒
Blå resept	☐
Egenfinansiering	☐
Usikkert	☐

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er en ny type vevslim (topikalt hemostatika) bestående av humant fibrinogen (tetningsproteinkomponent) og humant trombin (trombinoppløsning) som påføres overflaten av blodårer for å stanse blødninger (oppnå hemostase) under operasjon. De to aktive komponentene fibrinogen og trombin er naturlig forekommende humane proteiner isolert fra donorblod. Komponentene kombineres når de påføres. Trombin bidrar til at fibrinogen spaltes og aggregerer til et fibrinkoagel som utgjør vevslimet. Den anbefalte indikasjonen, basert på «positive opinion» fra CHMP, er støttende behandling hos voksne når kirurgiske standardteknikker er utilstrekkelige: - til bedring av hemostase; - som suturstøtte ved karkirurgi (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Topikale hemostatika eller vevslim blir brukt som støttende behandling eller som et alternativ til standard kirurgiske teknikker for å kontrollere blødninger og for å lukke sår/separert vev. De fleste rutinemessige, planlagte kirurgiske operasjoner gjennomføres hos pasienter med minimalt blodtap. Det kan likevel være situasjoner hvor kirurgiske teknikker for å stanse blødning er utilstrekkelige eller ikke aktuelle, f.eks. ved behandling av pasienter som står på antikoagulerende behandling, pasienter med platedysfunksjon, eller pasienter med blødersykdommer. Metoden kan også være aktuelt ved f.eks. plastisk og gjenoppbyggende kirurgi og brannskadekirurgi (3,4). Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Topikale hemostatika kan inndeles i to hovedkategorier; (i) fysiske agens, som fremmer hemostase gjennom et passivt substrat/fysisk barriere, og (ii) biologisk aktive agens, som fremmer koaguleringen der hvor blødningen opptrer. Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer for når topikale hemostatika skal benyttes eller hvilke preparater som er de(t) mest optimale. Det finnes flere vevslim med markedsføringstillatelse i Norge for bruk sammen med eller i tillegg til suturer eller stifter for å oppnå stans av blødning ved kirurgi. I likhet med den nye metoden består disse av to separate komponenter som kombineres når de påføres. Komponent I (tetningsproteinoppløsning) inneholder en konsentrert oppløsning med humane plasmaproteiner som kan levre seg (fibrinogen), komponent II inneholder humant trombin (trombinoppløsning). To av preparatene (Artiss og Tisseel) er tilsatt aprotinin, et antifibrinolytisk middel, for å hindre for hurtig nedbrytning av det dannede fibrinkoagelet, mens et tredje preparat (Evicel) ikke inneholder dette. TachoSil består av en ekvin (hest) kollagenmatte hvor den koagulasjonsfremmende siden er innsatt med humant fibrinogen og humant trombin (5,6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

- Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert.

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Pasienter som gjennomgår elektiv (planlagt), åpen (ikke-laparoskopisk) kirurgi som omfatter bløtvev (N=327)	Fibrin Sealant (FS) Grifols (fibrinogen + trombin)	Surgicel® (oksidert regenerert cellulose)	Andel pasienter som oppnår hemostase innen 4 min etter behandlingsstart.	NCT01731938 , fase III	Avsluttet juni 2015
Pasienter som gjennomgår elektiv (planlagt), åpen (ikke-laparoskopisk) kirurgi i lever (N=325)	Fibrin Sealant (FS) Grifols (fibrinogen + trombin)	Surgicel® (oksidert regenerert cellulose)	Andel pasienter som oppnår hemostase innen 4 min etter behandlingsstart.	NCT01754480 , fase III	Avsluttet desember 2015
Pasienter som gjennomgår elektiv (planlagt), åpen (ikke-laparoskopisk) perifer vaskulær kirurgi med transplantasjon (N=225)	Fibrin Sealant (FS) Grifols (fibrinogen + trombin)	Mekanisk trykk (manuell kompresjon)	Andel pasienter som oppnår hemostase innen 4 min etter behandlingsstart.	NCT01662856 , fase III	Avsluttet desember 2015
Pasienter som gjennomgår elektiv (planlagt), åpen (ikke-laparoskopisk) perifer vaskulær kirurgi med transplantasjon (N=239)	Fibrin Sealant (FS) Grifols (fibrinogen + trombin)	Mekanisk trykk (manuell kompresjon)	Tid til hemostase.	NCT00684047 , fase II/III	Avsluttet mai 2014

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☒

Kommentar fra FHI: Det foreligger antageligvis flere lignende produkter til samme indikasjon. Det kan være behov for å sammenligne ulike produkter i en fullstendig metodevurdering.

Hovedkilder til informasjon

1. VeraSeal: European Medicines Agency. Hentet 5. oktober 2017 fra http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004446/smops/Positive/human_smop_001198.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human
2. Veraseal: European Medicines Agency. Hentet 26.05.2017 fra http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003914/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000204.jsp&mid=WC0b01ac058001d128
3. Peralta E, Overview of topical hemostatic agents and tissues adhesives. UpToDate (oppdatert 21.02.2017). Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-topical-hemostatic-agents-and-tissues-adhesives#H709637305>

4. Silvergleid A, et al, Fibrin sealants. UpToDate (oppdatert 12.05.2017). Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/fibrin-sealants?source=see_link
5. Fibrinvevslim (L4.3.1.2): Norsk legemiddelhåndbok (oppdatert 10.10.2016). Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/søker/+%2Bvevslim/552707>
6. Vevslim: Felleskatalogen. Hentet 26.05.2017 fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sok?sokord=Vevslim>

Se [Mer om MedNytt](#) for informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.

Første varsel Utkast fra Legemiddelverket 05.10.2017

Siste oppdatering 08.11.2017

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 12. november 2020

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

ID2017_103: Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi

Bakgrunn

Vi viser til beslutning i Bestillerforum RHF 18.12.2017, hvor Bestillerforum RHF ikke gav oppdrag om nasjonal metodevurdering men bad Statens legemiddelverk om å undersøke kostnadene for metoden og om det er mulig å gjøre en forenklet metodevurdering. Vi viser til beslutning i Bestillerforum RHF 31.08.2020, hvor Bestillerforum RHF bad om at et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

RHF har i dag rammeavtale med Johnson & Johnson AB om humanfibrinogen og humantrombin, oppløsning til vevsylim for legemidlet Evicel. Det er Omrix biopharmaceuticals SA som innehar markedsføringstillatelsen, men gjennom en avtale er det Johnson & Johnson AB som er norsk representant.

Johnson & Johnson AB skal nå erstatte legemidlet Evicel, med legemidlet VeraSeal. VeraSeal er også en oppløsning til vevsylim, med innhold av humanfibrinogen og humantrombin. Det er Instituto Grifols S.A som innehar markedsføringstillatelsen, men gjennom en avtale er det Johnson & Johnson AB som er norsk representant.

Sykehusinnkjøp har vurdert om det nye produktet VeraSeal kan erstatte Evicel medisinsk og i eksisterende rammeavtale, samt vurdert kostnadene ved behandlingen i lys av bytte av produkt og leverandør.

Johnson & Johnson AB har 22.10.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
390133	Veraseal, 80 mg/ml 500 IE/ml, 2ml	*	
595671	Veraseal, 80 mg/ml 500 IE/ml, 4ml	*	

*ikke fastsatt pr 12.11.2020

Legemidlet administreres i forbindelse med kirurgi. Det er ikke relevant å beregne kostnader over en lengre tidsperiode i denne saken. Applikasjonen av legemidlet må tilpasses individuelt av



behandlende lege. I kliniske studier har individuell dosering vanligvis variert fra 0,3 til 12 ml. Ved andre prosedyrer kan det være nødvendig med større volum.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnadene ved behandling med VeraSeal og Evicel, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, preparatomtaler, innspill fra LIS-kontakter og aktuelle LIS-priser.

Det er noen ulikheter i håndtering av legemidlene/istandgjøring av legemidlene før bruk. Sykehusinnkjøp mener likevel at dette ikke medfører nevneverdige endring i kostnader knyttet til overgang til ny leverandør av vevslim, verken i form av arbeidstid eller utstyr.

Sykehusinnkjøp mener, basert på informasjon fra leverandør og en sammenligning av preparatomtalene, at kostnadene ved overgang til VeraSeal kan vurderes ved en enkel sammenligning av legemiddelkostnader, der Evicel 1 ml kan sammenlignes direkte med VeraSeal 2 ml.



Dagens produkt/pakning	Nytt produkt/pakning	LIS-AUP (inkl mva. NOK)
Evicel 1 ml (50-90mg, 800-1200IE)	VeraSeal 2 ml (160mg/1000 IE)	
Evicel 2 ml (100-180mg, 1600-2400IE)	VeraSeal 4 ml (320mg/2000IE)	

Budsjettkonsekvenser



Betydning for fremtidig anskaffelse

VeraSeal vil erstatte Evicel i anskaffelsene fra Johnson & Johnson AB.

Informasjon om refusjon av virkestoff (handelsnavn) i andre land

Ikke aktuelt for denne vurderingen.

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	Ikke aktuelt	Oppdrag i Bestillerforum 31.8.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	9-9-2020	
Fullstendige pris- og saksopplysninger fra leverandør mottatt	3-11-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	12-11-2020	



Saksbehandlingstid:	74 dager hvorav 56 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 18 dager.
---------------------	---

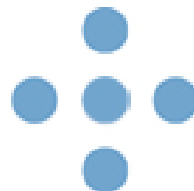
Oppsummering

Legemiddelet VeraSeal erstatter Evicel, begge legemidlene markedsføres i Norge av Johnson & Johnson AB. Legemidlene inneholder humanfibrinogen og humantrombin og vil brukes på samme måte for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi. Innholdet av humanfibrinogen og humantrombin er tilsvarende i de to legemidlene. Det er noen ulikheter i istandgjøring av legemidlene, men Sykehusinnkjøp vurderer at det ikke medfører økte kostnader. [REDACTED]

[REDACTED] En eventuell innføring med tilbudt LIS-pris kan tre i kraft fra tidspunktet leverandøren markedsfører de nye pakningene.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 124-2020 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

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

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

Formål

Vedlagt følger oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 27. november 2020. De som er **gule** mangler beslutning.

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

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 27. november 2020 tas til orientering.

Oslo, 04. desember 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

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

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Sykdomsområde	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	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	Kolorektaltumor	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	Blincyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	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	2,5 mill	Nei

Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Eplclusa (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_053	Yervoy+Opdivo komb.	Ipilimumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	Ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvite	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 muskelslætt	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	Cinquaero	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)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**	ja***/nej****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC ALK positiv	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000	nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*	na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	Nei
	ID2017_074	Pentthrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	Ja til anbud

	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovi	HIV	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000	nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*	ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na	ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000	ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner	nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	nei
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*	nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakraft	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	lksazomib	myelomatose	*	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na	ja***
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill	ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	nei
	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na	nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na	nei
	ID2017_114	Veyvondi	vonigog 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	virin, lamivudin og tenofovir diso	HIV	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfatemi	> 11 millioner	ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner	nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner	ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na	ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilsons sykdom	na	ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*	ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na	ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na	ja***

	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000	ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na	ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mlTT pop)	nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mlTT)	nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na	Nei, på grunn av pris
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	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	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	Ja
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*	ja
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	nei
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na	ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na	ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000	ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000	ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na	ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na	ja
	ID2018_090	palbociklib	Ibrance	ca mammae	1 300 000	ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na	nei

	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000	ja
	ID2018_059 oppdateri	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*	nei
	ID2018_040	Emplicity	elotuzumab	myelomatose	na	nei
	ID2018_093	Takhyzo	Lanadelumab	heritært angioødem	na*	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	(minst?) 2,4 millioner	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 Overieepitel eggleder peretonea	400 000	Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na	Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacaftor og ivacaftor	Cystisk fibrose	8,4 millioner og 7 millioner*	ikke besluttet ennå
	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000	ikke besluttet ennå
	ID2017_070	Xgeva	denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na	Ja
	ID2018_023	Lynparza	olaparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	Na	Ja
	ID2019_107	Zejula	niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner	Ja
	ID2017_031	Xermelo	telostristat	Til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	Nei- 21/9 -2020
	ID2013_033	Jakavi	ruxolitinib	Til behandling av myelofibrose	750 000	Ja
	ID2019_060	Vivitrol	naltrekson depotinjeksjoner	Til bruk i LAR	Na	ikke besluttet ennå
	ID2019_098	Rinvoq	upadacitinib	Til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.	Na	Ja

	ID2017_034	Nerlynx	neratinib	Til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.	740 000	nei
	ID2018_014	Erleada	apalutamid	kastrasjonresistent ikke metastatisk prostatakreft	611 000	Ja
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000	Ja
	ID2018_100	Palynsiq	pegvaliase	Føllingssykdom	Na	ikke besluttet ennå
	ID2019_120	Cosentyx	sekukinumab	Ikke radiografisk aksial spondylitt	Na	Ja
	ID2019_065	Bavencio/Inlyta	avelumab/aksitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	1,4 mill	Nei
	ID2019_046	Zynteglo	(autologe CD34+-celler som uttrykker β A-T87Q-globin genet	Behandling av transfusjonsavhengig β -talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har β 0/ β 0 genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA-kompatibel donor tilgjengelig.	Na	Nei
	ID2020_051	Lokelma	natriumzirkonium-syklosilikat	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt	Na	Ja
	ID2019_053	Kadcyla	trastuzumabemtansin	Adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling	334 000	Ja
	ID2018_135	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	Ja
September	ID2019_088	Beovu	brolizucizumab	Alders relatert makuladegenerasjon	Na	Nei
	ID2019_040	Mayzent	siponimod	Behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS)	Na	Nei
	ID2019_038	Vyndaqel	tafamidis	Transtyretin amyloid kardiomyopati	2,9-3 millioner	Ikke besluttet ennå
	ID2019_016	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	Ikke besluttet ennå
	ID2015_010	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	Ikke besluttet ennå
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	Ja

	ID2020_005	Jyselica	filgotinib	Moderat til alvorlig revmatoid artritt	Na	Ja
	ID2018_077	Trecondi	treosulfan	I kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT)	Na	Ikke besluttet ennå
	ID2019_115	Roslytrec	entrectinib	ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft	Na	Ikke besluttet ennå
	ID2019_025	Keytruda	pembrolizumab	Førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	620 000-700 000	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	Ikke besluttet ennå
	ID2020_095	Fampyra	fampridin	Bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter som har problemer med å gå	Na	Ikke besluttet ennå
	ID2019_095	Xospata	gilteritinib	Behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML)	1 900 000	Ikke besluttet ennå
	ID2019_134	Cutaquig	Normalt humant immunglobulin	Substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	Na	Ikke besluttet ennå
	ID2020_007	Olumiant	barcitinib	Behandling av alvorleg atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	Na	Ikke besluttet ennå
	ID2019_044	Tecentriq	atezolizumab	Førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi	1 600 000	Ikke besluttet ennå
	ID2018_099	Libtayo	cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	640 000*	Ja
	ID2018_060	Dectova	zanamivir	Behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon	Na	Ikke besluttet ennå
	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	Ikke besluttet ennå

	ID2019_092	Alunbrig	brigatinib	Førstelinjehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Na	Ikke besluttet ennå
	ID2019_116	Spravato	esketamin	Behandling ved behandlingsresistent depresjon	740 000*	Ikke besluttet ennå
	ID2018_129	Talzenna	talazoparib	Behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft	1 970 000	Ikke besluttet ennå
	ID2019_010	Bavencio	avelumab	Behandling av metastatisk merkelcellekarsinom i 2.linje, revurdering	632000*	Ikke besluttet ennå



Møtedato: 14.12 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 125- 2020 Eventuelt