



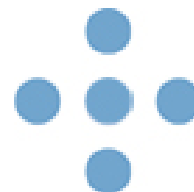
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 13.12.2021

Kl.: 09.00 – 10.30

Sted: Teams



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
Martin Lerner, Folkehelseinstituttet

Deres ref.

Vår ref.:
20/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 6. desember 2021

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 13. desember 2021 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 13. desember 2021 klokka 09:00 – 10:30
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

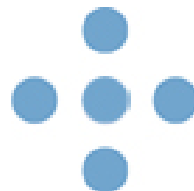
Vedlegg

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706**Sak 164–2021 Godkjenning av innkalling og saksliste**

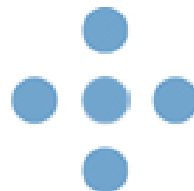
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 13. desember 2021.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 164-2021	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 165-2021	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. november 2021
Sak 166-2021	ID2018_021 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst - Revurdering
Sak 167-2021	ID2019_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne
Sak 168-2021	ID2019_119 Entrectinib (Rozlytrek) som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon, og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer
Sak 169-2021	ID2019_115 Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere
Sak 170-2021	ID2019_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne
Sak 171-2021	ID2020_097 Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet
Sak 172-2021	ID2019_127 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi
Sak 173-2021	ID2019_013 Trifluridin / tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsinom i gastrosofagalovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom
Sak 174-2021	ID2017_049 Lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått

	autolog stamcelletransplantasjon - Revurdering
Sak 175-2021	ID2017_050 Lenalidomid i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt - Revurdering
Sak 176-2021	ID2018_109 Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt
Sak 177-2021	ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter – Revurdering
Sak 178-2021	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder.
Sak 179-2021	Eventuelt

Oslo, 6. desember 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 165- 2021 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. november 2021

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 22. november 2021 til godkjenning.

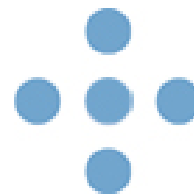
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. november 2021 godkjennes.

Oslo, 6. desember 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. november 2021



Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2020/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 13.12.2021

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	22. november 2021 klokka 09:00 – 10:30
Møtested:	Grev Wedels plass 5

Tilstede

Navn:	
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Cecilie Daae	adm. direktør, Helse Nord RHF
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
<i>Observatører:</i>	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	assisterende helsedirektør (observatør)
<i>Sekretariatet:</i>	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder
Mirjam Helene Pletanek Klingenberg	kommunikasjonsrådgiver, Helse Vest RHF
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Henrik A. Sandbu	konst. fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Martin Lerner	avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (sekretariat Bestillerforum)

Forfall

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

Sak 149-2021 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 150-2021 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 25. oktober 2021

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. oktober 2021 godkjennes.

Sak 151-2021 ID2020_022 Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom - Revurdering

Beslutning:

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

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

1. Kirurgi kan fortsatt tilbys som et behandlingsalternativ ved karpaltunnelsyndrom.
2. Fagdirektørene bes følge opp sammen med fagmiljøene med henblikk på å redusere uønsket variasjon.

Sak 152-2021 ID2019_118 Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$

Beslutning:

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

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

1. Blinatumomab (Blincyto) innføres som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$ under følgende vilkår:
 - sykdommen er i første fullstendige remisjon
 - behandlingen gjennomføres i tråd med anbefalingene i *Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*, og kun én kur blinatumomab skal benyttes etter konsolidering.
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 15.12.2021, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 153-2021 ID2021_006 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer

Beslutning:

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

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

1. Trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres ikke til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.
2. Med tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere relativ effekt i forhold til dagens behandlingsalternativer, og prisen er høy.
3. Bestillerforum for nye metoder ber om ny vurdering når det foreligger nye data som forventes våren 2022.

Sak 154-2021 ID2020_009 Olaparib (Lynparza) i kombinasjon med bevacizumab til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet

Beslutning:

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

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

1. Olaparib (Lynparza) i kombinasjon med bevacizumab innføres til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 155-2021 ID2020_105 Kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom

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. Kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon innføres til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 156-2021 ID2019_138 Aminolevulinsyre (Ameluz) til bruk ved fotodynamisk terapi av aktinisk keratose

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. Aminolevulinsyre (Ameluz) i fotodynamisk terapi av aktinisk keratose innføres.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 157-2021 ID2021_110 Teriflunomid (Aubagio) til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multippel sklerose

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. Teriflunomid (Aubagio) innføres til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multippel sklerose.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.
4. Aubagio 7 mg tabletter er foreløpig ikke markedsført. Det forutsettes at tilbudt pris for Aubagio 7 mg tabletter ikke skal medføre høyere årlige behandlingskostnader for barn $\leq$ 40 kg enn behandlingskostnader for pasienter > 40 kg.

Sak 158-2021 ID2021_149 Natalizumab (Tysabri) til behandling av pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) og økt risiko for alvorlig forløp av covid 19

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. Natalizumab til infusjon (Tysabri inf) innføres midlertidig til behandling av pasienter med RRMS som skal starte sykdomsmodulerende behandling og har økt risiko for alvorlig forløp av covid-19, som ikke er bærere av John-Cunningham (JC)-virus, og med en eller flere av følgende risikofaktorer:
 - Alder over 50 år
 - Hjertesykdom, hypertensjon, overvekt eller diabetes
 - Ervervet eller medfødt immunsvikt
 - Kreftsykdom (unntatt basalcellecarcinom)
 - Kronisk nyre- eller leversykdom
2. Beslutningen gjelder kun midlertidig bruk av natalizumab infusjon til nevnte risikogrupper, og natalizumab subkutan skal ikke benyttes. Ny vurdering kan gjøres ved endret risikobilde.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 159-2021 Brukerrepresentasjon i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tar oppnevningen til orientering.

Sak 160-2021 Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 25. oktober 2021 - ID2020_032 Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger

Beslutning:

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 25. oktober 2021 tas til orientering.

Sak 161-2021 Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 30. august 2021 – Språk i metodevurderinger

Beslutning:

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 30. august 2021 tas til orientering.

Sak 162-2021 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 15. november 2021 tas til orientering.

Sak 163-2021 Eventuelt

Kort orientering om metodevurdering for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio).

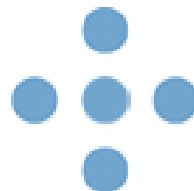
Oslo 13. desember 2021

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Cecilie Daae
Helse Nord RHF



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 166 – 2021 ID2018_021 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst - Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_021 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst - Revurdering.

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. Beslutningen om innføring av burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi til barn og ungdom med skjelett i vekst, som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D, opprettholdes.
2. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende fastsatte start/stoppkriterier:

Start/stoppkriterier for behandling av XLH og oppstart med burosumab til barn over 1 år og ungdom med skjelett i vekst som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D
Barn med påvist XLHP skal i utgangspunktet behandles med konvensjonell behandling i 12-18 måneder.
Før oppstart av konvensjonell behandling og senere evalueringer skal følgende utredning utføres: ✓ Røntgen av venstre hånd, knær og hofter for å vurdere grad av rakitt. Ultralyd nyrer og urinveier (nefrokalsinose eller urinveiskonkrement) ✓ S-kalsium, s-fosfat, ALP, PTH, vitamin D-status med metabolitter, s-kreatinin ✓ U-kreatinin og U-Ca bestemmes i morgenurin. ✓ Generell klinisk undersøkelse utføres inkludert høyde, vekt (kroppsmål, inkl sittehøyde og armspenn), tannstatus og vurdering av pubertetsstadium
Etter 12-18 måneder skal utredningen gjentas. Om det ikke er tilfredsstillende bedring i klinikk (tilveksthastighet, smerter), bedring av rakittforandringer, bedring av laboratorieprøver eller konvensjonell behandling ikke har latt seg gjennomføre, skal en starte prøvebehandling med Burosumab.
Etter 18 måneder på Burosumab skal utredningen gjentas. Om det er en klar bedring (se over) kan man fortsette behandling. Om det ikke er noen effekt av behandling skal en gå tilbake til konvensjonell behandling
I familier der indeks pasienten behandles med Burosumab kan man ved diagnostisering av søsken vurdere (på bakgrunn av initial utredning) å starte direkte på Burosumab og evaluere effekt etter 18 måneder.

3. Klinisk personell skal monitorere effekt og sikkerhet ved behandlingen.
4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2018_021 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst - Revurdering.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 05.12.2021

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_021 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

1. Fagdirektørene anbefaler at beslutningen om innføring av burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi til barn og ungdom med skjelett i vekst, som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D, opprettholdes.
2. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende fastsatte start/stoppkriterier:

Start/stoppkriterier for behandling av XLH og oppstart med burosumab til barn over 1 år og ungdom med skjelett i vekst som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D

Barn med påvist XLHP skal i utgangspunktet behandles med konvensjonell behandling i 12-18 måneder.

Før oppstart av konvensjonell behandling og senere evalueringer skal følgende utredning utføres:

- ✓ Røntgen av venstre hånd, knær og hofte for å vurdere grad av rakitt. Ultralyd nyrer og urinveier (nefrokalsinose eller urinveiskonkrement)
- ✓ S-kalsium, s-fosfat, ALP, PTH, vitamin D-status med metabolitter, s-kreatinin
- ✓ U-kreatinin og U-Ca bestemmes i morgenurin.

✓ Generell klinisk undersøkelse utføres inkludert høyde, vekt (kroppsmål, inkl sittehøyde og armspenn), tannstatus og vurdering av pubertetsstadium
Etter 12-18 måneder skal utredningen gjentas. Om det ikke er tilfredsstillende bedring i klinikk (tilveksthastighet, smerter), bedring av rakittforandringer, bedring av laboratorieprøver eller konvensjonell behandling ikke har latt seg gjennomføre, skal en starte prøvebehandling med Burosumab.
Etter 18 måneder på Burosumab skal utredningen gjentas. Om det er en klar bedring (se over) kan man fortsette behandling. Om det ikke er noen effekt av behandling skal en gå tilbake til konvensjonell behandling
I familier der indeks pasienten behandles med Burosumab kan man ved diagnostisering av søsken vurdere (på bakgrunn av initial utredning) å starte direkte på Burosumab og evaluere effekt etter 18 måneder.

3. Klinisk personell skal monitorere effekt og sikkerhet ved behandlingen.
4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

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) utførte i 2019 en hurtig metodevurdering av burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst. På bakgrunn av denne metodevurderingen besluttet Beslutningsforum 23.09.19 å innføre burosumab til en undergruppe av barn og ungdom med XLH som ikke har fått tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med tilførsel av fosfat og vitamin D (ordlyd i beslutningen følger):

1. *Burosumab (Crysvita®)* kan innføres til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) for pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av dagens behandling ved tilførsel av fosfat og vitamin D.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Burosumab til undergruppen av pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling oppfyller kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.
4. Behandlingen av XLH må gjennomføres i tråd med følgende fastsatte start/stoppkriterier:

Start/stoppkriterier for behandling av XLH og oppstart Burosumab
Barn med påvist XLHP skal i utgangspunktet behandles med konvensjonell behandling i 12-18 måneder.
Før oppstart av konvensjonell behandling og senere evalueringer skal følgende utredning utføres: ✓ Røntgen av venstre hånd, knær og hofte for å vurdere grad av rakitt. Ultralyd nyrer og urinveier (nefrokalosinose eller urinveiskonkrement)

✓ S-kalsium, s-fosfat, ALP, PTH, vitamin D-status med metabolitter, s-kreatinin ✓ U-kreatinin og U-Ca bestemmes i morgenurin. ✓ Generell klinisk undersøkelse utføres inkludert høyde, vekt (kroppsmål, inkl sitte høyde og armspenn), tannstatus og vurdering av pubertetsstadium
Etter 12-18 måneder skal utredningen gjentas. Om det ikke er tilfredsstillende bedring i klinikk (tilveksthastighet, smerter), bedring av rakittforandringer, bedring av laboratorieprøver eller konvensjonell behandling ikke har latt seg gjennomføre, skal en starte prøvebehandling med Burosumab.
Etter 18 måneder på Burosumab skal utredningen gjentas. Om det er en klar bedring (se over) kan man fortsette behandling. Om det ikke er noen effekt av behandling skal en gå tilbake til konvensjonell behandling
I familier der indeks pasienten behandles med Burosumab kan man ved diagnostisering av søsken vurdere (på bakgrunn av initial utredning) å starte direkte på Burosumab og evaluere effekt etter 18 måneder.

Klinisk personell skal monitorere effekt og sikkerhet ved behandlingen.

5. Det interregionale fagdirektørmøtet kan revidere start/stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land.
6. Statens legemiddelverk vil i 2021 gjennomføre en oppdatert metodevurdering basert på oppdatert dokumentasjon (jf. at Burosumab har fått betinget markedsføringstillatelse og i løpet av 2019-2020 er forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater fra pågående studier).
7. Legemidlet kan tas i bruk fra 1. november 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

I henhold til beslutningspunkt 6, foreligger det nå en oppdatert metodevurdering fra Legemiddelverket basert på oppdatert dokumentasjon.

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

Oppsummering fra tidligere metodevurdering

Om sykdommen

X-bundet hypofosfatemi (XLH) er en sjelden, arvelig, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen for arvelig rakitt. Rakitt skyldes i de fleste tilfeller en uttalt og langvarig mangel på vitamin D hos barn. Vitamin D hjelper kroppen med å ta opp kalsium og fosfat som er nødvendig for å bygge sterke bein. Mangel på D-vitamin fører til veksthemming og forsinket skjelettutvikling og knoklene til barna blir myke og svekkede. Når barnet begynner å gå, vil vektbelastningen føre til at leggene bøyes utover og forårsaker hylbenthet. Pasienter med XLH har mutasjoner i et fosfatregulerende gen på X-kromosomet. Dette gir reduserte nivåer av aktivt vitamin D i kroppen, som igjen fører til defekt i benmineraliseringsprosessen.

Det kliniske sykdomsbildet blant pasienter med XLH kan variere i alvorlighetsgrad. Barn med XLH har ofte problemer med vanlige motoriske funksjoner som for eksempel løping, hopping som følge av deformasjoner i skjelettet, og de er mer utsatte for benbrudd. Sykdommen vil ofte påvirke barnets normale fysiske utvikling, og kan føre til permanent tap av vekstpotensial. XLH er en livslang sykdom,

og skader i skjelett og ledd, deformerte knokler og redusert mobilitet som erverves i barndommen kan vedvare inn i voksenlivet.

Alvorlighet og prognosetap

XLH er en livslang sykdom som gir nedsatt helse relatert livskvalitet blant annet som følge av deformiteter i skjelettet og vedvarende smerter i muskler og ben. XLH påvirker ikke direkte pasientens levetid.

I den opprinnelige metodevurderingen av burosumab (Crysvita) beregnet Legemiddelverket at det absolutte prognosetapet (APT) for totalpopulasjonen av pasienter med XLH som mottok konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D var ca. 20 kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Legemiddelverket beregnet i tillegg APT for subgruppen med pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig respons på konvensjonell behandling til ca. 30 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

I Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering av burosumab fra 2019 ble det estimert at det var i alt 21 barn i alderen 0–18 år med XLH i Norge, og at pasientantallet forventes å være stabilt på dette nivået i årene fremover. Antall barn med XLH som faller inn under subgruppen som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D ble ikke tallfestet i Legemiddelverkets metodevurdering.

Behandling med burosumab (Crysvita)

Indikasjon

Burosumab (Crysvita) er indisert til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn og ungdom i alderen 1 til 17 år med radiografisk verifisert bensykdom.

I preparatomtalen for Burosumab står følgende indikasjon:

CRYSVITA er indisert til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn og ungdom i alderen 1 til 17 år med radiografisk verifisert bensykdom, og hos voksne.

Denne indikasjonen skiller seg i ordlyd fra bestillingen for metodevurderingen, som er:

Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst. Det er denne bruken som er metodevurdert.

Indikasjonsutvidelsen til voksne omhandles i sak ID2019_129.

Virkningsmekanisme

Burosumab er en målrettet behandling mot underliggende årsak til sykdommen, og representerer et nytt prinsipp i behandlingen av XLH. Pasienter med XLH har unormalt høye nivåer i blodet av et protein som kalles FGF23, som fører til at nyrene har redusert evne til å reabsorbere fosfat tilbake i blodstrømmen. Burosumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Ved å binde seg til FGF23 fører burosumab til at proteinet ikke kan hemme reabsorpsjonen av fosfat i nyrene, som igjen fører til normaliserte nivåer av fosfat i blodet.

Dosering

Burosumab administreres som subkutane injeksjoner annenhver uke..

Barn og ungdom 1-17 år: Anbefalt startdose er 0,8 mg/kg kroppsvekt gitt hver 2. uke. Maks. dose 90 mg. Doser avrundes til nærmeste 10 mg.

Voksne: Anbefalt startdose er 1 mg/kg kroppsvekt gitt hver 4. uke. Maks. dose 90 mg. Doser avrundes til nærmeste 10 mg.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Legemiddelbehandling av barn og ungdom med XLH har som formål å tilhele rakittskader på skjelettet, redusere deformiteter i underekstremitetene, øke pasientens vekst, samt forebygge langtidskomplikasjoner relatert til ben og ledd som følge av rakitt. Hovedprinsippet for behandlingen

er substitusjonsterapi bestående av tilførsel av fosfat og aktivt vitamin D. Fosfat administreres typisk 4–6 ganger daglig, ettersom serumnivåene av fosfat synker ned til utgangsnivået i løpet noen få timer etter inntak. Dosene av fosfat og vitamin D må titreres nøye for hver pasient. Sykdommen debuterer vanligvis ved 1–2 årsalder når barnet begynner å gå, og behandling påbegynnes vanligvis kort tid etter diagnosen er stilt og bør vedvare frem til barnet når sin endelige høyde og epifyseplatene i knoklene er lukket, vanligvis mot slutten av puberteten. Korrigerende kirurgi kan være aktuelt for voksne pasienter hvis alvorlige skjelettavvik er tilstedeværende. Legemiddelbehandling etter at barnet er ferdig utvokst er ikke rutinemessig anbefalt, men mange pasienter fortsetter likevel behandling med fosfat og vitamin D livet ut.

Helseøkonomi

Helseøkonomisk analyse

I Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019 ble behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi (dvs. fosfat og vitamin D) i en kostnad-per-QALY-analyse. Den helseøkonomiske analysen var basert på en indirekte sammenligning hvor behandlingseffekten av burosumab i hovedsak var basert på de to åpne, énarmede fase II-studiene CL201 og CL205, samt den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien CL301. Effekten av konvensjonell behandling var sammensatt av data fra to registerstudier av pasienter med XLH og komparatorarmen i CL301.

I den helseøkonomiske analysen var behandlingseffekten av burosumab basert på endring fra baseline i pasientenes alvorlighetsgrad av rakitt, målt ved Thacher rakitt alvorlighetsskala (RSS). RSS-systemet er en radiografisk skåringsmetode. Røntgenbilder av pasientenes håndledd og knær vurderes og tilegnes en skår fra 0 til 4 (håndledd) og 0 til 6 (knær), hvor høyere skår indikerer mer alvorlig rakitt. Disse skårene summeres og resulterer i en total RSS-skår mellom 0 og 10.

Usikkerheten i denne analysen var knyttet til estimering av den relative effektgevinsten av burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi. Varigheten av behandlingseffekten var et sentralt moment i estimeringen av relativ effekt, og det var lagt til grunn at effekten pasienten oppnådde i løpet av første behandlingsår varte livet ut.

I Legemiddelverkets hovedanalyse ble merkostnad per vunne QALY for totalpopulasjonen av barn og ungdom med XLH beregnet til ca. 11,5 millioner NOK (maksimal AUP, ekskl. mva.), og [REDACTED] NOK (ekskl. mva) med LIS-AUP. I scenarioanalysen av pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av konvensjonell terapi ble merkostnad per vunne QALY beregnet til ca. 1,9 millioner NOK (maksimal AUP, ekskl. mva), og ca. [REDACTED] NOK (ekskl. mva) med LIS-AUP.

Budsjettkonsekvenser

I Legemiddelverkets metodevurdering av burosumab ble det estimert at å behandle hele pasientpopulasjonen av barn og ungdom i Norge med XLH ville ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. [REDACTED]. Ved tidspunktet for publisering av metodevurderingen var det ikke fastsatt hva som skulle være eventuelle kriterier for å klassifiseres som å ikke oppnå tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket kunne dermed ikke tallfeste størrelsen på denne subgruppen og gjorde derfor ikke beregninger av budsjettkonsekvensene ved en eventuell innføring av burosumab kun til denne subgruppen.

Bruk av burosumab (Crysvita) i Norge etter innføring

Positiv beslutning om innføring av burosumab forelå september 2019, men preparatet ble ikke tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten før januar 2020. I 2020 var helseforetakenes totale legemiddelutgifter for burosumab [REDACTED] NOK (LIS-AUP), hvorav [REDACTED] NOK var innkjøp til sykehus og [REDACTED] NOK var forbruk på H-resept, fordelt på 11 brukere. I perioden fra januar til og med juni 2021 var legemiddelutgiftene [REDACTED] NOK med LIS-AUP (inkl. mva), oppdaterte tall fra september 2021 var på totalt [REDACTED] NOK. Dette tyder på at bruken av burosumab fortsatt er stigende.

Tall fra reseptregisteret viser omsetning i kroner til burosumab forskrevet og utlevert på H-resept. Pr 07.10.21 viser tallene at burosumab er omsatt totalt for 11 mill NOK hittil i 2021, og 3,5 mill NOK av denne omsetningen er til pasienter under 19 år, mens 7,5 mill NOK er til voksne pasienter.

Oppdatert effektdokumentasjon

Oppdaterte tall fra kliniske studier

I henhold til beslutning i Beslutningsforum fra september 2019, har produsenten levert oppdaterte data fra de kliniske studiene som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse for burosumab (Crysvita). De samme studiene dannet også dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen. Det var kun studieresultater for utfallsmålet på Thacher rakitt alvorlighetsskala (RSS) som inngikk i den opprinnelige helseøkonomiske analysen fra 2019, og det er derfor resultatet fra dette utfallsmålet som gjengis under.

Studie CL201 og CL205

CL201 og CL205 var begge åpne, ukontrollerte fase II-studier av pediatriske pasienter med XLH i aldergruppen 5–12 og 1–4 år. I studiene ble det inkludert henholdsvis 52 og 13 pasienter. I CL201 ble pasientene randomisert 1:1 til å få burosumab administrert enten hver 2. uke eller hver 4. uke. Ved uke 64 gikk imidlertid alle pasientene i studien over til dosering hver 2. uke. Det var kun resultater fra Q2W-gruppen som inngikk i den opprinnelige helseøkonomiske modellen. I CL205 fikk alle pasientene burosumab administrert hver 2. uke. I den opprinnelige helseøkonomiske modellen inngikk RSS-resultater fra CL201 basert på observasjoner ved baseline, uke 40, uke 84 og uke 88. Det foreligger nå RSS-resultater etter 160 ukers oppfølging av pasientene fra CL201.

Studie CL301

Studie CL301 var en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten burosumab som monoterapi (n=29) eller konvensjonell behandling bestående av fosfat og aktivt vitamin D (n=32). Studien inkluderte barn med XLH i alder 1–12 år. Barna måtte ha stått på behandling med konvensjonell terapi i minst 12 sammenhengende måneder (for barn ≥ 3 år) eller 6 sammenhengende måneder (for barn < 3 år) før randomisering. Videre måtte pasientene ha en total RSS-skår på minst 2 poeng for å kvalifisere for deltakelse i studien. Endring i RSS-skår fra baseline var et sekundært utfallsmål i studien. Pasientene i burosumab-armen fikk legemiddelet administrert hver 2. uke, mens pasientene i komparatorarmen fikk et konvensjonelt behandlingsregime som var individuelt tilpasset hver enkelt studiedeltaker.

I studiene CL205 og CL301 ble det etter 64 uker med behandling med burosumab observert en potensiell svak tendens mot forbedring i pasientenes gjennomsnittlige RSS-skår sammenlignet med uke 40. Det må likevel presiseres at utvalgsstørrelsene er svært små (n=13 i CL205 og n=29 i burosumab-gruppen i CL301) og resultatene må tolkes med varsomhet. Basert på foreliggende resultater fra disse studiene virker det likevel sannsynlig at effekten mht. forbedring i pasientenes rakitt som observeres innen uke 40 generelt opprettholdes frem til uke 64.

CL201 er studien med lengst oppfølgingstid, med effekt- og sikkerhetsdata fra inntil ca. 3 års (160 uker) behandling med burosumab. Blant den studiegruppen som fikk administrert legemidlet hver 2. uke ble det observert en svak tendens mot gradvis avtakende effekt fra uke 40. En tilsvarende tilsynelatende avtakende effekt kunne imidlertid ikke observeres i studiegruppen som fikk administrert legemidlet hver 4. uke, selv om pasientene i denne gruppen endret til dosering hver 2. uke ved uke 64. RSS-resultater fra begge studiegruppene samlet viste at effekten på bedring av rakitt som ble observert ved uke 40 i all hovedsak var opprettholdt ved uke 160. I EMA sin utredningsrapport av langtidsresultater fra studie CL201 påpekes det også at de gunstige effektene av behandling med burosumab som ble observert ved uke 40 ble opprettholdt ut studieperioden, og at ingen nye eller uventede sikkerhetsfunn ble observert ved langtidsbehandling med burosumab.

Fra Legemiddelverket konkluderes det med at de oppdaterte resultatene fra de kliniske studiene, i all hovedsak bekrefter de samme effektdataene som dannet grunnlaget for metodevurderingen fra 2019.

Spesielt resultatene fra studien CL201 bekrefter at effekten som observeres i løpet av det første behandlingsåret holder seg relativt stabil i nærmere 3 år fra behandlingsstart. Dette gir noe redusert usikkerhet rundt en sentral forutsetning i Legemiddelverkets metodevurdering av burosumab fra 2019, dvs. at effekten som oppnås i løpet av det første behandlingsåret vedvarer livet ut for pasienter som opprettholder behandlingen med burosumab til skjelettet er ferdig utviklet. I seg selv gir de oppdaterte resultatene fra de kliniske studiene styrke til den inkrementelle kostnads-effektivitetsratioen (IKER) som Legemiddelverket beregnet i metodevurderingen fra 2019. De tre aktuelle kliniske studiene er nå avsluttet, og det forventes ikke oppdaterte resultater med enda lengre tidshorisont fra disse.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, tidligere beslutning i Beslutningsforum (23.09.2019) og en oppdatert metodevurderingen utført av Legemiddelverket.

XLH er en sjelden, arvelig, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen for arvelig rakitt. Sykdommen er livslang, og skader i skjelett og ledd, deformerte knokler og redusert mobilitet, som erverves i barndommen, kan vedvare inn i voksenlivet.

Dette er en revurdering av beslutningen i Beslutningsforum i 2019 om å innføre legemidlet burosumab (Crysvita) til behandling av en undergruppe av barn og ungdom med X-bundet hypofosfatemi, som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D. APT for denne subgruppen er beregnet til 30 QALYs.

Oppdaterte data fra de kliniske studiene bekrefter i all hovedsak at effekten som observeres i løpet av det første behandlingsåret holder seg relativt stabil i nærmere 3 år fra behandlingsstart, og reduserer usikkerheten rundt om effekten som oppnås i løpet av det første behandlingsåret vedvarer livet ut for pasienter som opprettholder behandlingen med burosumab til skjelettet er ferdig utviklet.

Fagdirektørene anbefaler at beslutningen om innføring av burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi til barn og ungdom med skjelett i vekst, som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D, opprettholdes.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende fastsatte start/stoppkriterier:

Start/stoppkriterier for behandling av XLH og oppstart med burosumab til barn over 1 år og ungdom med skjelett i vekst som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D
Barn med påvist XLHP skal i utgangspunktet behandles med konvensjonell behandling i 12-18 måneder.
Før oppstart av konvensjonell behandling og senere evalueringer skal følgende utredning utføres: ✓ Røntgen av venstre hånd, knær og hofte for å vurdere grad av rakitt. Ultralyd nyre og urinveier (nefrokalsinose eller urinveiskonkrement) ✓ S-kalsium, s-fosfat, ALP, PTH, vitamin D-status med metabolitter, s-kreatinin ✓ U-kreatinin og U-Ca bestemmes i morgenurin. ✓ Generell klinisk undersøkelse utføres inkludert høyde, vekt (kroppsmål, inkl sittehøyde og armspenn), tannstatus og vurdering av pubertetsstadium

Etter 12-18 måneder skal utredningen gjentas. Om det ikke er tilfredsstillende bedring i klinikk (tilveksthastighet, smerter), bedring av rakittforandringer, bedring av laboratorieprøver eller konvensjonell behandling ikke har latt seg gjennomføre, skal en starte prøvebehandling med Burosumab.
Etter 18 måneder på Burosumab skal utredningen gjentas. Om det er en klar bedring (se over) kan man fortsette behandling. Om det ikke er noen effekt av behandling skal en gå tilbake til konvensjonell behandling
I familier der indeks pasienten behandles med Burosumab kan man ved diagnostisering av søsken vurdere (på bakgrunn av initial utredning) å starte direkte på Burosumab og evaluere effekt etter 18 måneder.

Klinisk personell må monitorere effekt og sikkerhet ved behandlingen.

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

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_021_Burosumab %20Crysvita %20til%20beh.%20av%20X-bundet%20hypofosfatemi%20\(XLH\)%20hos%20barn%20-oppdater%20HMMV_off.%20v..pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_021_Burosumab_%20Crysvita_%20til%20beh.%20av%20X-bundet%20hypofosfatemi%20(XLH)%20hos%20barn%20-oppdater%20HMMV_off.%20v..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/Konst. fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo, 23.09.2021

Sak til beslutning: ID2018_021 Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_021 Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt oppdatert metodevurdering til gjennomgang. Alle medlemmene har den 23.09.2021 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Helene Öorthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

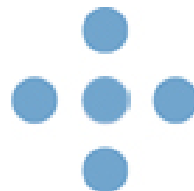
Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2018_021 Oppdatert vurdering av burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.03.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23.04.2018
Beslutning i Beslutningsforum første gang	23.09.2019
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	19.02.2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	15.02.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.03.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	10.09.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	192 dager hvorav 22 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 170 dager.
Metodevurdering mottatt av sekretariatet	
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	23.09.2021
Beslutning i Beslutningsforum	13.12.2021



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 167 – 2021 ID2019_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne

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_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne*.

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. Burosumab (Crysvita) innføres ikke til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne.
2. Leverandøren har ikke levert dokumentasjonsgrunnlag for en kostnad-nyttevurdering om prisen er høy.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 05.12.2021

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_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Burosumab (Crysvita) ikke innføres til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne.

Leverandøren har ikke levert dokumentasjonsgrunnlag for en kostnad-nyttevurdering og prisen er høy.

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

Bestillerforum RHF ga den 27.01.2021 følgende oppdrag til Statens legemiddelverk for ID2019_129: «*En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne*».

Legemiddelverket har bedt innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT), Kyowa Kirin, om å levere dokumentasjon til metodevurderingen. Kyowa Kirin har i e-post av 03.11.2021 informert Legemiddelverket om at de ikke kommer til å levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av dette oppdraget i henhold til bestillingen, og begrunner dette med at det finnes få voksne pasienter med symptomatisk XLH i Norge som er aktuelle for behandling med burosumab (7 pasienter ifølge Kyowa Kirin).

Legemiddelverket informerte Kyowa Kirin i en e-post av 04.11.2021, om at det vil utarbeides et notat til Bestillerforum basert på denne informasjonen, og at dette ville danne grunnlag for en eventuell beslutning om bruken av burosumab til voksne med XLH i Norge. Legemiddelverket har mottatt en tilbakemelding fra Kyowa Kirin (Learnings from meeting with Norwegian Clinicians regarding Crysvita for adults 2021-11-22), som er vedlagt notatet fra SLV.

Legemiddelverket har utarbeidet et notat som beskriver den aktuelle sykdommen, resultatene fra den pivotale kliniske studien som lå til grunn for MT, presenterer forenklete kostnadsberegninger og gir en overordnet vurdering knyttet til prioriteringskriteriene.

Legemiddelverket gjorde i 2019 en metodevurdering av burosumab til behandling av XLH hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst, ID2018_021. Revurdering av denne saken behandles i egen sak i herværende møte.

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

Fra notatet

Om sykdommen

XLH er en sjelden, nedarvet, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen for arvelig rakitt. Pasienter med XLH har inaktiverende mutasjoner i et gen som kalles PHEX, som er lokalisert på X-kromosomet. Dette fører til økte nivåer av proteinet FGF23, som er et protein som hemmer reabsorpsjon av fosfat i nyrene. Dette resulterer i økt utskillelse av fosfat via urin, som igjen fører til defekt i benmineraliseringsprosessen. Dette manifesterer seg vanligvis hos pasienten i form av rakitt og bøyde og deformerte knokler (osteomalasi). XLH er en progressiv sykdom som vanligvis debutterer når barnet begynner å gå. Da vil vektbelastningen føre til at leggene bøyes utover og forårsaker hjulbenthet. Sykdommen vil ofte påvirke barnets normale fysiske utvikling, og kan føre til defekter i vekstplatene i knoklene og permanent tap av vekstpotensialet. XLH er en livslang sykdom, og skader i skjelett og ledd, osteomalasi og redusert mobilitet som erverves i barndommen kan vedvare inn i voksenlivet.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er estimert at det fødes om lag ett barn med XLH hvert år i Norge. Kyowa Kirin viser til data fra The National Board of Health and Welfare i Sverige, hvor det er registrert 76 voksne pasienter med XLH og at 56 av disse pasientene mottar standardbehandling (ikke burosumab). Svenske kliniske eksperter har uttalt til Kyowa Kirin at voksne pasienter som har nytte av standardbehandling sannsynligvis ikke kommer til å bytte behandling til burosumab.

Behandling med burosumab (Crysvita)

Indikasjon

Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn og ungdom 1-17 år med radiografisk verifisert bensykdom, og hos voksne.

Denne vurderingen gjelder XLH hos voksne.

Virkningsmekanisme

Burosumab er et monoklonalt antistoff, som gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Ved å binde seg til FGF23 fører burosumab til at proteinet ikke kan hemme reabsorpsjonen av fosfat i nyrene, som igjen fører til normaliserte nivåer av fosfat i blodet.

Dosering

Burosumab gis subkutant. Den anbefalte startdosen hos voksne er 1,0 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg opp til en maksimaldose på 90 mg, gitt hver 4. uke.

Bivirkninger

De vanligste legemiddelbivirkningene rapportert hos voksne pasienter var rygg smerter, hodepine, tanninfeksjon, rastløse ben-syndrom, muskelspasmer, vitamin D-reduksjon og svimmelhet.

Effektdokumentasjon

Studie UX023-CL303 er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 134 voksne XLH-pasienter. Studien består av en 24 ukers placebokontrollert behandlingsfase etterfulgt av en 24 ukers åpen periode hvor alle pasienter fikk burosumab. Burosumab ble administrert i en dose på 1 mg/kg hver 4. uke. Studiens primære utfallsmål var normalisering av serumfosfat i den dobbeltblindede 24 ukersperioden.

For det primære utfallsmålet var det 94 % av pasientene behandlet med burosumab som oppnådde et gjennomsnittlig serumfosfatnivå over nedre grense for normalområdet sammenlignet med 8 % i placebogruppen. EMA beskriver at dette er en solid og overbevisende effekt på serumfosfat, og at selv om dette er et surrogatutfallsmål, er kronisk hypofosfatemi et viktig bidrag til patofysiologi og progresjon av sykdommen.

I studien viste burosumab også en statistisk signifikant forbedring i pasientrapportert stivhet ved uke 24 sammenlignet med placebo. Burosumab viste imidlertid ikke statistisk signifikant forbedring i pasientrapportert smerte og fysisk funksjon. EMA vurderte at effekten av burosumab på de pasientrapporterte utfallsmålene er beskjeden, men gir en indikasjon på at effekten er meningsfull.

Oralt fosfat og aktivt vitamin D-analoger var ikke tillatt i studien. Relativ effekt av burosumab sammenlignet med dagens standardbehandling er derfor ikke kjent.

Helseøkonomi

Doseringen av burosumab er avhengig av pasientens vekt. Den anbefalte startdosen hos voksne er 1,0 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg opp til en maksimaldose på 90 mg, gitt hver 4. uke. Legemiddelkostnad ved ulik kroppsvekt er vist i tabellen under (maksimal AUP).

Legemiddelkostnad (AUP inkl. mva.) ved ulik kroppsvekt

Kroppsvekt	Antall hetteglass	Kostnad per måned	Kostnad per år
40 kg	2 x 20 mg	164 487,60	1 973 851,20
50 kg	1 x 20 mg + 1 x 30 mg	205 592,70	2 467 112,40
60 kg	2 x 30 mg	246 697,80	2 960 373,60
70 kg	2 x 30 mg + 1 x 10 mg	287 837,80	3 454 053,60
80 kg	2 x 30 mg + 1 x 20 mg	328 941,60	3 947 299,20
>90 kg	3 x 30 mg	370 046,70	4 440 560,40

Legemiddelverkets vurdering

I kliniske studier er det vist at burosumab normaliserer serumfosfat i større grad enn placebo. Relativ effekt av burosumab sammenlignet med dagens standardbehandling (fosfat og aktivt vitamin D) er ikke kjent. Legemiddelkostnaden per pasient er avhengig av kroppsvekt. Behandlingen er livslang.

Kyowa Kirin har valgt ikke å levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering i henhold til bestillingen, og merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for burosumab sammenlignet med dagens behandling hos voksne med XLH er ikke kjent.

I beslutningen om å innføre burosumab til undergruppen av barn og ungdom som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, ble det vurdert at denne undergruppen oppfyller kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det ble derfor akseptert en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak. XLH hos barn/ungdom med skjelett i vekst, som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, er svært alvorlig (absolutt prognosetap ca. 30 QALYs), pasientgruppen er særskilt liten (totalt om lag 21 barn med XLH i Norge, færre i aktuell subgruppe), og forventet nytte av behandling med burosumab er stor (ca. 8 QALYs). Burosumab til

behandling av voksne oppfyller trolig ikke de veiledende kriteriene om svært alvorlig tilstand og stor forventet nytte, og det kan dermed ikke aksepteres en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak.

Legemiddelverket beregnet kostnadseffektiviteten for burosumab til behandling av XLH hos barn og ungdom med skjelett i vekst. I Legemiddelverkets hovedanalyse ble merkostnad per vunne QALY for totalpopulasjonen av barn og ungdom med XLH beregnet til ca. 11,5 millioner NOK (maksimal AUP, uten mva.), og ca. [REDACTED] (uten mva.) med LIS-AUP. I scenarioanalysen av pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av konvensjonell terapi ble merkostnad per vunne QALY beregnet til ca. 1,9 millioner NOK (maksimal AUP, ekskl. mva.), og ca. [REDACTED] (uten mva.) med LIS-AUP. Merkostnad per vunne QALY antas å være høyere enn dette for burosumab til behandling av XLH hos voksne. For det første vil symptomer og patofysiologi ved XLH i større grad være modifiserbare hos barn og ungdom med skjelett i vekst enn hos voksne. Forventet nytte av behandlingen antas derfor å være lavere hos voksne enn hos barn. For det andre antas legemiddelkostnaden per pasient i gjennomsnitt å være høyere for voksne pga. høyere kroppsvekt, selv om burosumab doseres hyppigere til barn (hver 2. uke).

Med dagens pris er det svært lite sannsynlig, at prioriteringskriteriene er oppfylt for burosumab til behandling av voksne med XLH.

Vurdering fra fagdirektørene

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

XLH er en sjelden, nedarvet, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen for arvelig rakitt. Sykdommen oppdages ofte når barnet begynner å gå og viser seg vanligvis hos pasienten i form av rakitt og bøyde og deformerte knokler (osteomalasi). Burosumab (Crysvita) er et monoklonalt antistoff, som binder seg til proteinet FGF23 og dermed fører til at proteinet ikke kan hemme reabsorpsjonen av fosfat i nyrene, som igjen fører til normaliserte nivåer av fosfat i blodet.

Leverandøren har valgt ikke å levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering i henhold til bestilling om en kostnad-nyttevurdering. Relativ effekt av burosumab sammenlignet med dagens standardbehandling (fosfat og aktivt vitamin D) er ikke kjent. Med dagens pris er det lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt for burosumab til behandling av voksne med XLH.

Fagdirektørene anbefaler at Burosumab (Crysvita) ikke innføres til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne.

Leverandøren har ikke levert dokumentasjonsgrunnlag for en kostnad-nyttevurdering og prisen er høy.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg vurdering
3. Notat fra Legemiddelverket, inkl. vedlegg fra Kyowa Kirin

NYE METODER

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

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

Oslo, 05.12.2021

Sak til beslutning: ID2019_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos voksne.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har den 05.12.2021 klarert at prisnotatet 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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av XLH hos voksne

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.12.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27.01.2020
Informasjon fra leverandør om at de ikke kommer til å levere dokumentasjon	03.11.2021
Informasjon fra Legemiddelverket til leverandør om at saken går til beslutning	04.11.2021
Notat ferdigstilt fra Legemiddelverket	03.12.2021
Notat fra Legemiddelverket mottatt i Nye metoder	03.12.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.12.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	13.12.2021

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	02.12.2021

Ad bestilling:

ID2019_129: Burosumab (Crysvita) - Indikasjon II - Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne.

1 BAKGRUNN

Bestillerforum RHF ga den 27.01.2021 følgende oppdrag til Statens legemiddelverk for ID2019_129: «En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne».

Legemiddelverket har bedt innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT), Kyowa Kirin, om å levere dokumentasjon til metodevurdering. Kyowa Kirin har i e-post av 03-11-2021 informert Legemiddelverket om at de ikke kommer til å sende inn dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av dette oppdraget i henhold til bestillingsordlyden (kostnad-nyttevurdering), og begrunner dette med at det finnes få voksne pasienter med symptomatisk XLH i Norge som er aktuelle for behandling med burosumab (7 pasienter ifølge Kyowa Kirin). Legemiddelverket informerte Kyowa Kirin i en e-post av 04-11-2021, om at vi ville utarbeide et notat til Bestillerforum RHF basert på denne informasjonen, og at dette ville danne grunnlag for en eventuell beslutning om bruken av burosumab til voksne med XLH i Norge.

I dette notatet beskriver Legemiddelverket den aktuelle sykdommen og resultatene fra den pivotale kliniske studien som lå til grunn for MT, presenterer forenklete kostnadsberegninger og gir en overordnet vurdering knyttet til prioriteringskriteriene.

Legemiddelverket gjorde i 2019 en metodevurdering av burosumab til behandling av XLH hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst, ID2018_021. Beslutningsforum besluttet å innføre burosumab til undergruppen av barn/ungdom med XLH som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D. Et vilkår i beslutningen var at Legemiddelverket skulle gjennomføre en oppdatert metodevurdering basert på oppdatert dokumentasjon i løpet av 2021. Legemiddelverket leverte en oppdatert vurdering 10-09-2021. Oppdaterte studiedata fra de kliniske studiene bekrefter i all hovedsak effektdataene som dannet grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019.

2 X-BUNDET HYPOFOSFATEMI (XLH)

X-BUNDET HYPOFOSFATEMI (XLH)

XLH er en sjelden, nedarvet, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen for arvelig rakitt (1). Pasienter med XLH har inaktiverende mutasjoner i et gen som kalles PHEX, som er lokalisert på X-kromosomet. Dette fører til økte nivåer av proteinet FGF23, som er et protein som hemmer reabsorpsjon av fosfat i nyrene. Dette resulterer i økt utskillelse av fosfat via urin, som igjen fører til defekt i benmineraliseringsprosessen. Dette manifesterer seg vanligvis hos pasienten i form av rakitt og bøyde og deformerte knokler (osteomalasi). XLH er en progressiv sykdom som vanligvis debuterer når barnet begynner å gå. Da vil vektbelastningen føre til at leggene bøyes utover og forårsaker hjulbenthet. Sykdommen vil ofte påvirke barnets normale fysiske utvikling, og kan føre til defekter i vekstplatene i knoklene og permanent tap av vekstpotensialet. XLH er en livslang sykdom, og skader i skjelett og ledd, osteomalasi og redusert mobilitet som erverves i barndommen kan vedvare inn i voksenlivet.

Det er estimert at det fødes om lag ett barn med XLH hvert år i Norge (2). Kyowa Kirin viser til data fra The National Board of Health and Welfare i Sverige, hvor det er registrert 76 voksne pasienter med XLH og at 56 av disse pasientene mottar standardbehandling (ikke burosumab). Svenske kliniske eksperter har uttalt til Kyowa Kirin at voksne pasienter som har nytte av standardbehandling sannsynligvis ikke kommer til å bytte behandling til burosumab.

BEHANDLING AV XLH

Hovedprinsippet for behandlingen er substitusjonsterapi bestående av tilførsel av fosfat og aktivt vitamin D for å kompensere for den økte utskillelsen av fosfat og den relative mangelen på 1,25-dihydroksyvitamin D (1). Behandling påbegynnes vanligvis kort tid etter diagnosen er stilt, og bør vare frem til barnet når sin endelige høyde og epifyseplatene i knoklene er lukket. Legemiddelbehandling etter at barnet er ferdig utvokst er ikke rutinemessig anbefalt, men mange pasienter fortsetter likevel behandling med fosfat og vitamin D livet ut.

Burosumab er innført til behandling av XLH hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst som ikke har fått tilstrekkelig effekt av dagens behandling ved tilførsel av fosfat og vitamin D (3). I beslutningen er det fastsatt en rekke kriterier for start og stopp av behandling med burosumab.

BEHANDLING MED BUROSUMAB

Indikasjon (4)

Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn og ungdom 1-17 år med radiografisk verifisert bensykdom, og hos voksne.

Denne vurderingen gjelder XLH hos voksne.

Virkningsmekanisme (4)

Burosumab er et monoklonalt antistoff, som gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Ved å binde seg til FGF23 fører burosumab til at proteinet ikke kan hemme reabsorpsjonen av fosfat i nyrene, som igjen fører til normaliserte nivåer av fosfat i blodet.

Dosering (4)

Burosumab gis subkutan. Den anbefalte startdosen hos voksne er 1,0 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg opp til en maksimaldose på 90 mg, gitt hver 4. uke. Fastende serumfosfat måles regelmessig, og dosen reduseres dersom serumfosfat er over øvre grense for normalområdet.

Bivirkninger (4)

De vanligste legemiddelbivirkningene rapportert hos voksne pasienter i kliniske studier var ryggsmarter (23 %), hodepine (21 %), tanninfeksjon (19 %), rastløse ben-syndrom (13 %), muskelspasmer (12 %), vitamin D-reduksjon (15 %) og svimmelhet (11 %).

3 KLINISK STUDIE

Studie UX023-CL303 er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 134 voksne XLH-pasienter (5). Studien består av en 24 ukers placebokontrollert behandlingsfase etterfulgt av en 24 ukers åpen periode hvor alle pasienter fikk burosumab. Burosumab ble administrert i en dose på 1 mg/kg hver 4. uke. Studiens primære utfallsmål var normalisering av serumfosfat i den dobbeltblindede 24 ukersperioden.

Ved studiestart var gjennomsnittlig pasientalder 40 år (variasjonsbredde 19 til 66 år), og 35 % var menn. Ved baseline var gjennomsnittlig (SD) serumfosfat 0,62 (0,10) mmol/l og 0,66 (0,1 mmol/l) i henholdsvis placebo- og burosumabgruppen.

For det primære utfallsmålet var det 94 % av pasientene behandlet med burosumab som oppnådde et gjennomsnittlig serumfosfatnivå over nedre grense for normalområdet (LLN) sammenlignet med 8 % i placebogruppen. EMA beskriver at dette er en solid og overbevisende effekt på serumfosfat, og at selv om dette er et surrogatutfallsmål, er kronisk hypofosfatemi et viktig bidrag til patofysiologi og progresjon av sykdommen.

I studien viste burosumab også en statistisk signifikant forbedring i pasientrapportert stivhet ved uke 24 sammenlignet med placebo. Burosumab viste imidlertid ikke statistisk signifikant forbedring i pasientrapportert smerte og fysisk funksjon. EMA vurderte at effekten av burosumab på de pasientrapporterte utfallsmålene er beskjeden, men gir en indikasjon på at effekten er meningsfull.

Oralt fosfat og aktivt vitamin D-analoger var ikke tillatt i studien. Relativ effekt av burosumab sammenlignet med dagens standardbehandling er derfor ikke kjent.

4 LEGEMIDDELKOSTNADER

Legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) inkludert merverdiavgift (inkludert mva.) er vist i tabellen under.

Tabell 1 Legemiddelpriser – AUP inkl. mva.

Varenummer	Handelsnavn	Legemiddelform	Mengde per hetteglass	Maks AUP Gyldig
429792	Crysvita	Injeksjonsvæske, oppløsning	10 mg	41 140,00
589244	Crysvita	Injeksjonsvæske, oppløsning	20 mg	82 243,80
089121	Crysvita	Injeksjonsvæske, oppløsning	30 mg	123 348,90

Doseringen av burosumab er avhengig av pasientens vekt. Den anbefalte startdosen hos voksne er 1,0 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg opp til en maksimaldose på 90 mg, gitt hver 4. uke. Legemiddelkostnad ved ulik kroppsvekt er vist i tabellen under.

Tabell 2 Legemiddelkostnad (AUP inkl. mva.) ved ulik kroppsvekt

Kroppsvekt	Antall hetteglass	Kostnad per måned	Kostnad per år
40 kg	2 x 20 mg	164 487,60	1 973 851,20
50 kg	1 x 20 mg + 1 x 30 mg	205 592,70	2 467 112,40
60 kg	2 x 30 mg	246 697,80	2 960 373,60
70 kg	2 x 30 mg + 1 x 10 mg	287 837,80	3 454 053,60
80 kg	2 x 30 mg + 1 x 20 mg	328 941,60	3 947 299,20
>90 kg	3 x 30 mg	370 046,70	4 440 560,40

5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

I kliniske studier er det vist at burosumab normaliserer serumfosfat i større grad enn placebo. Relativ effekt av burosumab sammenlignet med dagens standardbehandling (fosfat og aktivt vitamin D) er ikke kjent. Legemiddelkostnaden per pasient er avhengig av kroppsvekt, og er ca. 2,5 millioner NOK per år for en pasient som veier 50 kg og ca. 4,4 millioner NOK per år for en pasient som veier over 90 kg (maksimal AUP inkl. mva.). Behandlingen er livslang. Kyowa Kirin har valgt å ikke levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering i henhold til bestillingsordlyden, og merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for burosumab sammenlignet med dagens behandling hos voksne med XLH er ikke kjent.

I beslutningen om å innføre burosumab til undergruppen av barn og ungdom som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, ble det vurdert at denne undergruppen oppfyller kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det ble derfor akseptert en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak. XLH hos barn/ungdom med skjelett i vekst, som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, er svært alvorlig (absolutt prognosetap ca. 30 QALYs), pasientgruppen er særskilt liten (totalt om lag 21 barn med XLH i Norge, færre i aktuell subgruppe), og forventet nytte av behandling med burosumab er stor (ca. 8 QALYs). Burosumab til behandling av voksne oppfyller trolig ikke de veiledende kriteriene om svært alvorlig tilstand og stor forventet nytte, og det kan dermed ikke aksepteres en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak.

Legemiddelverket beregnet kostnadseffektiviteten for burosumab til behandling av XLH hos barn og ungdom med skjelett i vekst. I Legemiddelverkets hovedanalyse ble merkostnad per vunne QALY for totalpopulasjonen av barn og ungdom med XLH beregnet til ca. 11,5 millioner NOK (maksimal AUP, uten mva.), og ca. ■■■ millioner NOK (uten mva.) med LIS-AUP. I scenarioanalysen av pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av konvensjonell terapi ble merkostnad per vunne QALY beregnet til ca. 1,9 millioner NOK (maksimal AUP, ekskl. mva.), og ca. ■■■ millioner NOK (uten mva.) med LIS-AUP.

Merkostnad per vunne QALY antas å være høyere enn dette for burosumab til behandling av XLH hos voksne. For det første vil symptomer og patofysiologi ved XLH i større grad være modifiserbare hos barn og ungdom med skjelett i vekst enn hos voksne. Forventet nytte av behandlingen antas derfor å være lavere hos voksne enn hos barn. For det andre antas legemiddelkostnaden per pasient i gjennomsnitt å være høyere for voksne pga. høyere kroppsvekt, selv om burosumab doseres hyppigere til barn (hver 2. uke).

Med dagens pris er det lite sannsynlig, at prioriteringskriteriene er oppfylt for burosumab til behandling av voksne med XLH.

Referanser

1. Metodevarsel: Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne. <https://nyemetoder.no/metoder/burosumab-crysvita-indikasjon-ii>.
2. Rafaelsen. Hereditary phosphate balance disorders in Norwegian children: University of Bergen; 2016.
3. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 23.09.2019: <https://nyemetoder.no/metoder/burosumab-crysvita>.
4. Preparatomtale Crysvita: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_no.pdf.
5. Crysvita: EPAR - Assessment Report - Variation: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Learnings from meeting with Norwegian Clinicians regarding Crysvisa for adults 2021-11-22

According to Norwegian experts the target adult population for burosumab is defined as “**adults with a confirmed diagnosis of XLH who have evidence of progressive disease due to chronic hypophosphataemia and are experiencing persistent and debilitating symptoms despite prior treatment with conventional therapy**”. Thus, those few patients with symptoms that are not benefiting from treatment with oral phosphate and/or active vitamin D could become eligible for treatment with burosumab. Today there are 11 identified adult patients in Norway with XLH whereof we know that 3 who would benefit from treatment immediately. On 2021-11-22 we reached out to the treating clinicians in Norway to fully understand:

- ✓ how many symptomatic adult XLH-patients they have identified in Norway- that can be eligible for treatment with burosumab?
- ✓ why it is important to treat the symptomatic adult patients who have failed on, or are not able to tolerate conventional therapy with oral phosphate and active VitaminD? What is the societal gain by treating those patients with burosumab? What are the risks associated with patients not receiving treatment for their underlying cause of the disease?

We learnt that in total there will be only up to 7 adult patients in Norway who are symptomatic and thus could be eligible for treatment with burosumab, whereof 3 patients seem currently most likely to be able to benefit from treatment with burosumab sooner. Furthermore, the treating clinicians explains the need to treat the symptomatic adult patients for the following reasons:

- Burosumab is the only treatment for adults with XLH that is targeting the underlying pathophysiology of XLH (increased activity of FGF23). ¹ In adults, persistent hypophosphataemia resulting in osteomalacia and the presence of limb deformities acquired in childhood lead to the development of further disease morbidities including pseudofractures, fractures, osteoarthritis, osteophytes, enthesopathy, spinal stenosis, hearing problems as well as continued problems with dental abscesses ²⁻⁴
- HRQoL is much lower than that of the general population for those with active disease and results in significant burden for affected patients including impact on the ability to perform daily activities, and limit their social, family and work life ^{3,5,6}
- Treatment with burosumab will thus result in improved phosphate reabsorption, and increased serumphosphate levels within the normal range that are stabilised over time for the duration of treatment.¹ Whereas treatment with standard of care does NOT target the underlying cause of XLH (e.g., increased levels of FGF23) and phosphate homeostasis cannot be achieved.

Further details on the three key issues discussed with the experts in Norway are included below:

1. In adults with XLH, chronic hypophosphataemia may lead to multiple body system morbidities characterised by early onset in younger adults that are not usually expected until later in life, with increasing severity and frequency of progression with age⁴

- With or without standard of care treatment are at an increased risk to suffer from further morbidities and complications in the long run by not addressing the pathophysiology of XLH.
- There are several musculoskeletal morbidities in adults that develop because of osteomalacia in combination with a misaligned skeleton. These include fractures, pseudofractures, osteoarthritis, osteophytes, enthesopathy, spinal stenosis, and decreased muscle strength and function, which can present as early as young adults in their 20s ^{3,4}
Dental and hearing complications are also known complications.

- Due to the progressive nature of the clinical morbidities of XLH, the burden of disease is severe and changes in nature over the lifetime, resulting in a significant impact on patient Health Related Quality of Life and daily burden.^{3,11}

2. The risk-benefit profile of conventional therapy is unclear and is associated with long-term complications

- The general practice and guidance⁷ is to stop conventional treatment at end of growth, and only treat symptomatic adults with XLH.
- Conventional treatment in adults is sub-optimal and requires careful monitoring as it is associated with hypercalcemia, hypercalciuria, hyperparathyroidism requiring parathyroidectomy, nephrocalcinosis, nephrolithiasis and potentially chronic kidney disease.^{5,7}
- All these complications have associated cost to management, and indeed the expert clinicians we consulted reported that 3 adults have gone on to develop chronic kidney failure, leading to kidney transplant which is associated with significant costs to the healthcare system
- Neither new or clinically meaningful worsening of nephrocalcinosis nor ectopic mineralisation have been observed in clinical trials of patients with XLH treated with burosumab to achieve normal serum phosphate levels¹

3. Surgical intervention in adulthood is common due to the presence of multiple musculoskeletal morbidities (in an online survey 94% of adults reported need for surgical intervention³):

- Treatment with burosumab, addresses the low serum phosphate levels and subsequent effects on bone structure, and has been shown to improve fracture healing.⁸⁻¹⁰
- As a result, experts believe this will promote recovery after surgical intervention such as osteotomy.
- A faster and full recovery after an osteotomy will enable the patient to lead a normal life where they can take entire care of themselves without assistance and they can maintain their QoL and have a normal work life.

Conclusion

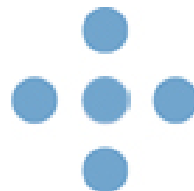
For adults with a confirmed diagnosis of XLH who have evidence of progressive disease due to chronic hypophosphataemia and are experiencing persistent and debilitating symptoms despite prior treatment with conventional therapy it is a life-long disease. In the paediatric setting there is a strong focus on skeletal health and growth, whereas for the highly symptomatic adult patients there is a strong need to focus on preventing long term multi-system complications and morbidities by treating the underlying cause and burden of the disease.

Treatment with burosumab addresses the underlying pathophysiology of XLH, resulting in phosphate homeostasis resulting in improved osteomalacia bone histomorphometric measures and improved healing of fractures and pseudofractures versus placebo.⁸⁻¹⁰ Furthermore treatment with burosumab results in improved mobility, decrease in pain, improved stiffness and physical function, and improved HRQoL all with an acceptable safety profile.⁸⁻¹⁰ Therefore, experts believe that having the option of treating adults with debilitating symptoms of XLH will help the patients and the society in the sense that the patients can; have a normal life with education and work life, maintain a high HRQoL, take full care of themselves without assistance, avoid long-term safety complications of conventional therapy.



References

1. Burosumab Summary of Product Characteristics
2. Chesher D, et al. *J Inherited Metab Dis* 2018;41(5): 865-876
3. Skinner A et al. *J Endocrine Soc* 2019;3(7):1321-1334
4. Javaid MK et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 Oct 12;dgab739.doi10.1210/clinem/dgab739. Online ahead of print
5. DeLacey S, et al. *Bone* 2019;127:386-392
6. Hawley S et al. *Rheumatology* 2021; 60(9): 4055-4062
7. Haffner D et al. *Nature Rev Nephrol* 2019;15(7):435-455
8. Insogna KL et al. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1383-93.
9. Portale AA et al. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(3):271-84.
10. Insogna KL et al. *J Bone Miner Res*. 2019;34(12):2183-91.
11. Cheung M et al. *J Endo Soc* 2021; 5(8): 1-12



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 168 – 2021 ID2019_119 Entrectinib (Rozlytrek) som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon, og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer

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_119 Entrectinib (Rozlytrek) som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon, og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer.

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. Entrectinib (Rozlytrek) innføres midlertidig som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon,
 - og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og
 - som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer
 - som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer
2. Beslutningen er knyttet til en alternativ prisavtale som innebærer at prisen på legemiddelet starter på et redusert nivå og deretter kan følge den dokumenterte effekten.
3. Leverandør skal levere ny dokumentasjon før ny vurdering gjennomføres. En beskrivelse av dokumentasjonen legges fram for Bestillerforum for nye metoder som vurderer om det er tilstrekkelig grunnlag for en ny vurdering.
4. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne midlertidige innføringen.
5. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2019_119 Entrectinib (Rozlytrek) som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon, og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 05.12.2021

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_119 Entrectinib (Rozlytrek) som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon, og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at entrectinib (Rozlytrek) innføres midlertidig som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon,

- og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og
- som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer
- som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer

Beslutningen er knyttet til en alternativ prisavtale som innebærer at prisen på legemiddelet starter på et redusert nivå og deretter kan følge den dokumenterte effekten.

Leverandør skal levere ny dokumentasjon før ny vurdering gjennomføres. En beskrivelse av dokumentasjonen legges fram for Bestillerforum som vurderer om det er tilstrekkelig grunnlag for en ny vurdering.

Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne midlertidige innføringen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet Rozlytrek (entrektinib). Legemiddelverket skulle vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av entrektinib i henhold til bestilling *ID2019_119 Entrektinib for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster*, og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket konkluderer med at det ikke er mulig verken å evaluere nytten eller kostnadseffektiviteten til entrektinib. Dette skyldes manglende dokumentasjon for den relative effekten av entrektinib sammenlignet med støttende behandling. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk i oppdrag å gjennomføre vurdering av relevante diagnostiske tester. Denne rapporten er ikke ferdigstilt per nå, og vil behandles i egen sak på et senere tidspunkt.

Sykehusinnkjøp HF har gjennomført prisforhandlinger og utarbeidet prisnotat i henhold til bestilling. Det er fremforhandlet en midlertidig prisavtale, med mulighet for en ny vurdering når Roche har fremskaffet ny dokumentasjon som vurderes som tilstrekkelig grunnlag for en ny vurdering.

Det vises også til metodevurderingen ID 2019_115 entrektinib (Rozlytrek) til behandling av ROS1 positiv NSCLC med tilhørende prisnotat som behandles i egen sak i herværende møte.

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

Fra metodevurderingen

Om tumoragnostisk behandling

Tumoragnostiske legemidler representerer en ny behandlingsvei for kreftsykdommer. Legemidlene retter seg mot mekanismer (onkogener, mutasjoner) som er felles for utvikling av flere typer svulster, og kalles «tumoragnostiske» fordi de er «uten kunnskap om tumoren».

Pasientpopulasjonen som er kvalifisert for behandling med entrektinib er definert basert på tilstedeværelsen av en spesifikk genomisk endring (NTRK-fusjon), uavhengig av tumortype (tumoragnostisk). Pasienter med alle typer lokalt avansert eller metastatisk solid svulst, som har testet positivt for NTRK-fusjon, faller inn under denne vurderingen.

Tropomyosin reseptor kinase (TRK) familien inkluderer TRK A, B og C, som er kodet av de nevrotrofiske tyrosinkinase (NTRK) reseptorgenene 1, 2. De kommer til uttrykk i nevrontal vev, hvor de spiller en kritisk rolle i utviklingen og funksjonen til nevronene i det sentrale og perifere nervesystemet, samt en rekke ikke-nevrone vev gjennom utviklingen, inkludert kardiovaskulære, endokrine og reproduktive vev. Genfusjoner som involverer NTRK1/2/3 resulterer i en konstant aktivering eller overekspressjon av TRK-reseptorer, som potensielt kan føre til onkogenese. Flere fusjonspartnere har blitt identifisert i NTRK1/2/3-omorganiserte svulster til dags dato.

NTRK-fusjoner er sjeldne hendelser i vanlige kreftformer, men observeres oftere i enkelte sjeldne kreftformer. Et eksempel er MASC, en sjelden form for spyttkjertelkreft, hvor NTRK-fusjonsuttrykk er en diagnostisk markør. NTRK-fusjoner kan finnes i 90-100 % av MASC, men MASC representerer <1 % av alle kreftmaligniteter.

Alvorlighet og prognosetap

Metastatiske solide svulster uten tilfredsstillende behandlingsmuligheter er alvorlige tilstander, uavhengig av svulstens mutasjonsstatus. Legemiddelverket har ikke tilstrekkelig informasjon til å kunne kvantifisere alvorligheten, og har i stedet valgt å beskrive alvorligheten. Basert på

gjennomsnittsalderen på pasientene som fikk entrektinib i de innsendte studiene, og de gjenværende kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for den norske normalbefolkningen ved denne alderen, antar Legemiddelverket at pasienter med NTRK-fusjonspositiv kreft som ikke har tilfredsstillende behandlingsalternativer taper i gjennomsnitt omtrent 20 QALYs. QALY-tapet er ikke basert på en kvantitativ beregning, men på antakelser og må derfor tolkes med varsomhet.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er ikke kjent hvor mange pasienter med NTRK-fusjonspositive solide svulster som vil bli behandlet med entrektinib dersom behandlingen blir innført i Norge. Forekomsten av NTRK-fusjoner anslås til omtrent 0,3 % av alle solide tumorer. Dette innebærer at omtrent 300 pasienter må testes for å finne 1 pasient med NTRK-fusjon. Basert på de tilgjengelige dataene, antas det at pasienter med NTRK-fusjoner vil bli behandlet med entrektinib i omtrent 12 måneder. Dersom alle pasienter med NTRK-fusjoner egnet for behandling med entrektinib blir identifisert, antar Legemiddelverket at mellom 20 og 50 pasienter vil kunne motta entrektinib årlig når «next generation sequencing» (NGS) er tatt i bruk.

Behandling med entrektinib (Rozlytrek)

Den 10. august 2020 fikk Rozlytrek betinget markedsføringstillatelse. Den innsendte dokumentasjonen ble ansett som tilstrekkelig til å indikere en positiv fordel/risiko av EMA, selv om den ikke ble ansett som omfattende, og ytterligere dokumentasjon vil måtte sendes til EMA på et senere tidspunkt.

Indikasjon aktuell for denne vurderingen

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon,

- og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og

- som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer
- som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer

Andre indikasjoner

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ROS1-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere. (Vurderes i ID2019_115).

Virkningsmekanisme

Entrektinib er en tyrosinkinasehemmer. Entrektinib hemmer tropomyosin-reseptor tyrosinkinaser TRKA, TRKB og TRKC, protoonkogen tyrosinproteinkinase ROS (ROS1) og anaplastisk lymfomkinase (ALK). Fusjonsproteiner som inkluderer TRK, ROS1 eller ALK kinasedomener fremmer tumorigent potensiale ved hyperaktivering av nedstrøms signalveier, og fører til uhemmet celleproliferasjon.

Entrektinib hemmer kreftcellerlinjer fra flere tumortyper med NTRK-, ROS1- og ALK-fusjongener, inkl. subkutane og intrakranielle tumorer. Tidligere behandlinger med andre legemidler som hemmer de samme kinasene kan gi resistens mot entrektinib.

Dosering

Rozlytrek gis per oralt som kapsler. For voksne er anbefalt dose 600 mg daglig. For barn ≥ 12 år er anbefalt dose 300 mg/m² kroppsoverflate 1 gang daglig. Behandlingen gjennomføres inntil sykdoms-progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De hyppigste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var lungeinfeksjon, dyspné, kognitiv svekkelse og pleuraeffusjon. Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom i studiene hos 4,4 % av pasientene.

For utfyllende informasjon om entrektinib, henvises til preparatomtalen til Rozlytrek.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Legemiddelverkets vurdering er basert på at alle pasienter med svulster som har NTRK-fusjoner kan identifiseres. I norsk klinisk praksis er testing for NTRK-fusjoner derimot ikke standardprosedyre per i dag. Siden det ikke finnes behandling rettet mot NTRK-fusjoner som er besluttet innført i Norge per i dag, får pasienter med svulster med NTRK-fusjoner i dag, standardbehandling basert på det histologiske opphavet til svulsten deres.

Effektdokumentasjon

Roche har levert en analyse basert på den voksne populasjonen fra de enarmede fase I og II-studiene av entrektinib (STARTRK-1, STARTRK-2, ALAK) heretter kalt en integrert analyse. Av de 74 pasientene i den integrerte analysen er 71 fra STARTRK-2-studien.

I den integrerte analysen hadde 47 av 74 pasienter (63,5 %) en objektiv respons, med en median varighet på 12,9 måneder. Den totale responsen på behandlingen på 63,5 % er drevet av behandlings-effekten av noen få histologier der entrektinib ser ut til å ha god effekt. I hvor stor grad objektiv respons svarer til en overlevelsesgevinst er ikke dokumentert, men det er sannsynlig at dette vil gi en klinisk meningsfull gevinst for pasienter uten andre behandlingsmuligheter.

Overførbarheten av effektresultatene fra de kliniske studiene til norsk klinisk praksis vurderes som usikker. I henhold til godkjent indikasjon må pasienter ha brukt alle tilgjengelige behandlingsmuligheter før de kan få behandling med entrektinib. En betydelig andel av pasientene inkludert i de kliniske studiene ville ikke vært kvalifisert for behandling med entrektinib i norsk klinisk praksis, da de ikke hadde brukt alle tilgjengelige behandlingsmuligheter. Rundt 20 av 74 pasienter fra de kliniske studiene hadde ikke fått behandling i tidligere linjer i det hele tatt. Tidligere behandling vil sannsynligvis påvirke både prognose og respons på terapi og inkludering av mindre tungt behandlede pasienter kan gi bias i resultatene til fordel for entrektinib gitt i kliniske studier sammenlignet med effekt som kan forventes å oppnås i norsk klinisk praksis.

Troverdige data for effekten av komparatorbehandlingen mangler siden alle de tilgjengelige studiene er enarmede. Legemiddelverket kunne ikke godta den innsendte, naive indirekte sammenligningen for relativ effekt som Roche leverte. Den relative effekten vil sannsynligvis være forskjellig mellom de ulike histologiene, avhengig av prognose og forventet respons på dagens standardbehandling. Legemiddelverket konkluderer med at den innsendte dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å etablere relativ effekt av entrektinib sammenlignet med støttende behandling.

Komparator

Ifølge den godkjente indikasjonen skal entrektinib bare brukes når det ikke finnes andre tilfredsstillende behandlingsalternativer. Legemiddelverket mener derfor at beste støttende behandling er relevant komparator i denne saken. For noen tumortyper kan beste støttende behandling også inkludere kjemoterapi med begrenset effekt.

Helseøkonomi

Kostnader

En måneds legemiddelbehandling med Rozlytrek for en pasient koster i dag omtrent 70 000 kroner med maksimalpris, inkludert merverdiavgift. Dette tilsvarer 840 000 kroner i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Kostnadene relatert til gentesting er ikke tatt med siden testkostnadene blir vurdert av Folkehelseinstituttet i en separat rapport. Det er beregnet at omtrent 300 pasienter må testes for å finne 1 pasient med NTRK-fusjon.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten av entrektinib kunne ikke vurderes basert på den innsendte helseøkonomiske modellen. Selv om modelltypen valgt av Roche kan være egnet, kan ikke Legemiddelverket godta de dataene som går inn i modellen. Av den grunn kan ikke Legemiddelverket anslå en IKER for å

kvantifisere kostnadseffektiviteten ved å ta i bruk entrektinib. For nærmere beskrivelse, vises det til metodevurderingen kap 3.5, fra side 48, og beskrivelse under avsnittet Legemiddelverkets vurdering.

Budsjettkonsekvenser

Det er stor usikkerhet om hvor mange pasienter som skal testes for NTRK-fusjoner i årene som kommer, og hvilke kriterier som skal brukes for testing i norsk klinisk praksis. Prevalensen og teststrategien vil påvirke antall tilfeller som blir funnet, og dermed antallet pasienter som behandles. Legemiddelverket presenterer derfor en forenklet budsjetteffekt med et bredt spekter, som kan være et sted mellom 3 millioner kroner for 5 pasienter og 30 millioner kroner for 50 pasienter per år ved bruk av maksimal pris.

Legemiddelverkets vurdering

EMA og Legemiddelverket vurderer at det per i dag ikke finnes robust dokumentasjon på at entrektinib faktisk er tumoragnostisk. Den totale respons på behandling på 63,5 % er drevet av behandlings-effekten av noen få histologier der entrektinib ser ut til å ha god effekt. Dermed gir den gjennomsnittlige responsen ikke et godt bilde av effekten for undergrupper inkludert i godkjent bruksområde. For tumortyper der det var inkludert noen flere pasienter varierer respons på behandling svært mye fra 28,6% (kolorektalkreft) til 92,3% (spyttkjertelkreft). For mange av tumortypene var det inkludert færre enn 5 pasienter som hadde svært varierende respons på behandling, og noen av pasientene responderte ikke. Dette svekker antakelsen om at entrektinib har en tumoragnostisk virkemekanisme. På grunn av begrensede data, er det også usikkerhet knyttet til hvorvidt samtidig forekommende genetiske endringer og/eller type NTRK fusjon (1,2 eller 3) vil kunne være effektmodifiserende.

Legemiddelverket vurderer at den innsendte dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å etablere et rimelig troverdig estimat av den relative effekten av entrektinib fremfor beste støttende behandling. Dokumentasjonen som er sendt inn om den relative effekten av entrektinib tillater ikke at Legemiddelverket vurderer nyttekriteriet, på grunn av følgende store mangler:

- En betydelig andel av pasientene inkludert i den kliniske studien ville ikke være kvalifisert for behandling med entrektinib i henhold til godkjent indikasjon, da de ikke hadde brukt alle tilgjengelige behandlingsmuligheter.
- Ingen direkte sammenligning er tilgjengelig, og den innsendte indirekte sammenligningen korrigerer ikke for andre prognostiske eller effektmodifiserende faktorer enn tumorhistologi.
- Den innsendte sammenligningen tar ikke hensyn til den prognostiske og prediktive verdien av NTRK-fusjoner hos disse pasientene.
- Det er stor variasjon i pasientpopulasjonen som er undersøkt både med hensyn til histologi, tidligere behandling og andre pasientkarakteristika. Ved en eventuell ny vurdering kan den relative effekten muligens måtte vurderes individuelt for de ulike tumortypene.
- Generaliserbarheten til pasienter i norsk klinisk praksis er uviss siden det er vanskelig å fastslå hvilke pasienter som skal behandles i Norge. Det er også usikkert om pasientene i norsk klinisk praksis vil fordele seg etter tumortype tilsvarende som i studien.

Dette kan også endre seg over tid, hvis/ når flere pasienter vil bli testet for NTRK-fusjoner

- Helserelaterte livskvalitetsdata fra den kliniske studien er kun tilgjengelig for intervensjonsarmen. Disse dataene er basert på svært få pasienter per histologi og tillater ikke robuste konklusjoner om hvordan entrektinib forbedrer pasientenes helserelevante livskvalitet sammenlignet med komparatorbehandling.

Disse manglene gjør at de parameterne som inngår i den helseøkonomiske modellen, som kunne ha blitt brukt til å evaluere kostnadseffektivitet av entrektinib, ikke er troverdige. Legemiddelverket har

derfor ikke vurdert den innsendte modellen, og har ikke anslått en IKER for å kvantifisere kostnads-effektiviteten ved å ta i bruk entrectinib i Norge.

Prisavtale og Pristilbud

Pristilbud

Roche Norge AS har 24.09.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende (midlertidige) priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
186211	Rozlytrek 100 mg 30 stk	11 555,90 NOK	
180236	Rozlytrek 200 mg, 90 stk	69 154,00 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg en gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Rozlytrek er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Budsjettkonsekvenser

Det antas at mellom 20 og 50 pasienter vil kunne motta entrectinib årlig for gjeldende indikasjon når «next generation sequencing» (NGS) er tatt i bruk».

Dersom 20 pasienter per år får entrectinib vil det koste i underkant av [REDACTED]

Dersom 50 pasienter per år får entrectinib vil det koste i underkant av [REDACTED]

Budsjettkonsekvensene er forenklede og usikre.

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

I metodevurderingen fra Legemiddelverket framgår det at kostnadseffektiviteten for entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster ikke er kjent. Sykehusinnkjøp mener at det i dette konkrete tilfellet kan være grunnlag for en alternativ prisavtale. Sykehusinnkjøp vurderer at en løsning med redusert pris kan bidra til å gjøre dette legemiddelet tilgjengelig i en midlertidig fase. Dette innebærer at prisen kan endres på et senere tidspunkt. Den alternative prisavtalen innebærer en løsning hvor prisen legemiddelet starter på et redusert nivå og deretter kan følge den dokumenterte effekten.

Konseptgodkjenning

Beslutningsforum ga den 21.06.2021 sin tilslutning til at Sykehusinnkjøp kunne forhandle med Roche Norge AS om en midlertidig avtale for Rozlytrek med bakgrunn i følgende anbefaling fra fagdirektørene:

1. Interregionalt fagdirektørmøte ber Sykehusinnkjøp om å fremforhandle en avtale med Roche som muliggjør midlertidig finansiering av entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster. Det skal beskrives hvilke data som eventuelt skal samles inn.
2. Kostnadseffektiviteten for entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster er ikke kjent, og usikkerheten er stor. Prisen for entrectinib skal være en lav pris, dvs. en lavere pris enn tilbudt pris, i perioden som omfattes av midlertidig finansiering. Beslutningsforum fatter en ordinær beslutning hvis en eventuell revurdering kan gjøres basert på ettersendte data. Hvis konklusjonen om prioriteringskriteriene endrer seg ved revurdering, vurderes prisen på nytt, og kan eventuelt økes dersom beregninger av kostnadseffektivitet tilsier det.
3. Det skal være en og samme pris for entrectinib til alle indikasjoner i tidsrommet for midlertidig finansiering.

Punkt 1 i konseptgodkjenningen betinger at avtalen utformes slik at noen av utfordringene som skyldes mangelfull dokumentasjon, kan imøtegås. I sitt pristilbud har Roche levert en beskrivelse av de data

Punkt 2 i konseptgodkjenningen betinger en lavere pris. Roche har tilbudt en (midlertidig) pris som innebærer [REDACTED] rabatt, og som er [REDACTED] lavere enn pristilbudet som forelå ved tidspunktet for konseptgodkjenningen. Pristilbudet gjelder alle indikasjoner for entrektinib, jf. punkt 3 i konseptgodkjenningen.

I utgangspunktet bør midlertidig innføring betinge at det skal være mulig å konkludere med at ny informasjon vil kunne gi grunnlag for å etablere en IKER ved en ny vurdering. SLV konkluderer med at beskrivelsen av de dataene som Roche skal levere til en ny vurdering, ikke er tilstrekkelig detaljerte til å foreta en reell vurdering av hvorvidt disse dataene vil gi grunnlag for å etablere en IKER. Sykehusinnkjøp mener imidlertid at det er særlig to forhold som trekker i retning av at det likevel bør fattes en beslutning om midlertidig innføring i denne saken.

[REDACTED]. Dette vil også være i tråd med forslagene om prisløsninger som ble foreslått i rapporten om [Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.](#)

Sykehusinnkjøp og Roche er enige om forslag til avtaletekst som kan benyttes ved en eventuell midlertidig beslutning om innføring. Avtalen tar utgangspunkt i en standard rammeavtale med et tillegg som regulerer midlertidighet:

Prisene oppgitt i Bilag 1 er midlertidige priser som ikke kan justeres opp uten at det foreligger en ny beslutning i Beslutningsforum. En høyere pris forutsetter at Statens legemiddelverk (SLV) har kunnet foreta en metodevurdering av avtalepreparatet til behandling av NTRK-fusjonspositiv kreft basert på mottatt dokumentasjon fra Leverandør som sannsynliggjør at legemiddelet er kostnadseffektivt også med en høyere pris. Denne prisen må også være kostnadseffektiv for ROS1-positiv NSCLC. Dette betyr at dokumentasjonen som gjelder NTRK fra Leverandør må vurderes av SLV til å være tilstrekkelig for å sannsynliggjøre størrelsen på en IKER, som da vil danne grunnlag for Beslutningsforum sin vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt med ny pris for begge indikasjonene. For at SLV skal kunne

beregne en IKER må det i utgangspunktet fremlegges dokumentasjon på en NTRK-positiv kontrollpopulasjon behandlet med dagens standardbehandling, matchet på hovedinklusionskriteriene og justert for viktige prognostiske kovariater. Dette for bl.a. å kunne redusere usikkerheten rundt prognostisk verdi av NTRK, samt gi et bedre bilde av effektvarighet av entrectinib for pasientene med NTRK-fusjonspositiv kreft.

Dette er ikke til hinder for at Beslutningsforum fatter en ny beslutning på bakgrunn av tilgjengelig informasjon til ethvert gjeldende tidspunkt. Dette kan f.eks. være aktuelt dersom Leverandør ikke oversender dokumentasjon som planlagt eller mottatt dokumentasjon fra Leverandør ikke anses av SLV til å være tilstrekkelig til å beregne IKER.

Legemiddelverkets vurdering av foreslått avtale

Legemiddelverket er bedt om å gjøre en vurdering av hvorvidt datapakken som er foreslått av Roche vil gi tilstrekkelig grunnlag for å kunne beregne en IKER ved en eventuell ny vurdering etter en periode med midlertidig innføring. Vurderingen fra Legemiddelverket er vedlagt.

Legemiddelverket konkluderer med at beskrivelsen av de dataene som Roche etterstreber å levere til en ny vurdering ikke er tilstrekkelige detaljerte til å foreta en reell vurdering av hvorvidt disse dataene vil gi tilstrekkelig grunnlag for å etablere en troverdig IKER. Det er knyttet stor usikkerhet til den foreslåtte eksterne kontrollen, og hvorvidt den vil generere data representative for en NTRK-populasjon behandlet iht. dagens standard. Vurderingen er kun basert på den beskrivelsen av data som Roche har levert til Sykehusinnkjøp 24. september 2021.

Legemiddelverket mener også det er usikkert hvilken komparator som er relevant ved en ny vurdering om noen år. Legemiddelverket har en annen NTRK-hemmer med samme indikasjon til vurdering (Vitrakvi). Legemiddelverket jobber for tiden med to separate vurderinger av Vitrakvi, en til barn og en til voksne pasienter. Om denne blir innført kan Vitrakvi være en relevant komparator ved en ny vurdering.

Legemiddelverket har i tillegg følgende kommentarer til Roches beskrivelse av data som de ser for seg kan legges til grunn for en eventuell ny vurdering:

a) Ukjent prognostisk verdi av NTRK fusjonsprotein

Legemiddelverket konkluderer med at dataene beskrevet av Roche per i dag ikke reduserer usikkerheten rundt prognostisk verdi av NTRK. Videre er det usikkert hvorvidt det vil komme ny kunnskap som kan redusere denne usikkerheten i årene fram til en mulig revurdering.

b) Etablering av en ekstern kontroll

Roche planlegger å bruke FLATIRON databasen for å generere en ekstern komparatorarm. Roche har ikke gått nærmere inn på metodologien for den eksterne kontrollen, og det mangler informasjon om forventet pasientantall, tilgang til data på viktige prognostiske kovariater, registerets dekning og fullstendighet og tilgang til data på viktige utfallsmål. Det antas at det er FLATIRON clinico-genomic databasen som vil bli brukt, og at behandlingsvalg for pasientene i denne databasen i all hovedsak vil være styrt av de molekylære endringene identifisert. Det antas derfor at en stor andel vill ha mottatt målrettet behandling og deres overlevelse vil dermed ikke kunne si noe om overlevelsen i en populasjon med NTRK pasienter som får dagens standardbehandling.

c) Ukjent effekt av behandling

Legemiddelverket vurderer at dataene fra nye datakutt i STARTRK-2 kan gi et bedre bilde av effektvarigheten av entrectinib for pasientene med NTRK fusjonspositiv kreft. Siden STARTRK-2 studien er en enarmet studie, gir ikke disse dataene alene noe grunnlag for å etablere relativ effekt mot pasienter med NTRK fusjonspositiv kreft som får dagens standardbehandling eller å beregne en IKER. Legemiddelverket ser derfor ikke at lengre oppfølgingstid fra den pivotale, ukontrollerte

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.

Denne avtalen kan anses som en samhandling mellom leverandør og myndighetene for å gjøre entrectinib tilgjengelig for pasienten i en midlertidig fase inntil mer dokumentasjon foreligger.

Fagdirektørene anbefaler at entrectinib (Rozlytrek) innføres midlertidig som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon,

- og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og
- som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer
- som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer

Beslutningen er knyttet til en alternativ prisavtale som innebærer at prisen på legemiddelet starter på et redusert nivå og deretter kan følge den dokumenterte effekten.

Leverandør skal levere ny dokumentasjon før ny vurdering gjennomføres. En beskrivelse av dokumentasjonen legges fram for Bestillerforum som vurderer om det er tilstrekkelig grunnlag for en ny vurdering.

Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne midlertidige innføringen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Notat fra Legemiddelverket

Lenke til rapport

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_119_Entrectinib_Rozlytrek_NTRK-fusjonspositive%20solide%20svulster_metodevurdering_offentlig%20versjon_oppdatert%20sladding.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/Konst. fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo, 10.11.2021

Sak til beslutning: ID2019_119 til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK-fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_119: Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK-fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat med vedlegg til gjennomgang. Alle medlemmene har den 09.11.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat med vedlegg kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Vurdering av relevant diagnostisk test hos Folkehelseinstituttet var en del av oppdraget som ble gitt i Bestillerforum 16.12.2019. Denne metodevurderingen er ikke ferdigstilt og vil bli sendt til de regionale helseforetakene når den er klar.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_119 entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemeter.no	24.10.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	16.12.2019 – 10.09.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	31.07.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21.11.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18.05.2020
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	03.06.2020 - 21.09.2020 - 03.11.2020 – 11.12.2020 – 16.12.2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	24.06.2020 – 25.09.2020-02.10.2020 – 04.11.2020 – 14.12.2020 – 16.12.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	12.02.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	270 dager hvorav 30 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 237 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	08.01.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.11.2020 - 17.08.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	17.03.2021 - 24.09.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	29.10.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	295 dager hvorav 108 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 187 dager, hvorav deler av saksbehandlingstiden er knyttet til konseptgodkjenning hos RHF ifm. alternativ prisavtale.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	02.11.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	09.11.2021

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder

22.11.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 29. oktober 2021

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

ID2019_119: Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra SLV der fullstendig tittel på bestillingen er: ID2019_119: Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK-fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet.

Dagens standardbehandling avhenger av type svulst og histologisk opphav. Dette kan innebære «best supportive care», og for noen svulster kan det innebære kjemoterapi med begrenset effekt.

Legemiddelverket skriver i sin rapport at «når det gjelder prioriteringskriteriene, kunne Legemiddelverket hverken evaluere nytten eller kostnadseffektiviteten til entrectinib. Dette skyldes manglende evidens for den relative effekten av entrectinib sammenlignet med støttende behandling. Legemiddelverket har valgt å beskrive alvorligheten, i stedet for å kvantifisere den. Legemiddelverket antar likevel at pasienter med NTRKfusjonspositiv kreft vil i gjennomsnitt tape omtrent 20 QALYs. Dette estimatet er en antagelse, og må tolkes med forsiktighet.»

Det er også gjennomført metodevurdering av entrectinib til behandling av ROS1 positiv NSCLC. Det vises til eget prisnotat for ID2019_115.

Pristilbud

Roche Norge AS har 24.09.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende (midlertidige) priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
186211	Rozlytrek 100 mg 30 stk	11555,90 NOK	
180236	Rozlytrek 200 mg, 90 stk	69154,00 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg en gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Rozlytrek er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.



Kostnadseffektivitet

Dette er den første målrettede behandlingen til pasienter med NTRK fusjonspositiv kreft. NTRK fusjon forekommer svært sjeldent i vanlige kreftformer (mens i enkelte sjeldne kreftformer kan NTRK fusjon være diagnostisk). I henhold til metodevurderingsrapporten, vil det antagelig være nødvendig å teste 300 pasienter med solide tumorer for å finne en pasient med NTRK fusjon. Legemiddelverket har ikke kunnet beregne kostnadseffektivitet for den tumoragnostiske indikasjonen basert på den innsendte helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket identifiserte tre vesentlige mangler ved dokumentasjonsgrunnlaget i sin rapport:

1. Ukjent prognostisk verdi av NTRK-fusjoner: Effekten av dagens standardbehandling blant pasienter som har en NTRK-fusjon har ikke blitt dokumentert.
2. Ukjent størrelse av behandlingseffekten: Effektestimatene er svært usikre på grunn av den lille og svært heterogene pasientpopulasjonen som ble studert.
3. Ukjent overførbarhet til norsk klinisk praksis: Det er stor usikkerhet knyttet til om data fra pasientene i studiene kan overføres til norsk klinisk praksis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at «*det er ikke kjent hvor mange pasienter med NTRK-fusjonspositive solide svulster som vil bli behandlet med entrectinib dersom det blir innført i Norge. Forekomsten av NTRK-fusjoner anslås til omtrent 0,3 % av alle solide tumorer. Dette innebærer at omtrent 300 pasienter må testes for å finne én pasient med NTRK-fusjon. Basert på de tilgjengelige dataene, antar vi at pasienter med NTRK-fusjoner vil bli behandlet med entrectinib i omtrent 12 måneder. Dersom alle pasienter med NTRK-fusjoner egnet for behandling med entrectinib blir identifisert, antar Legemiddelverket at mellom 20 og 50 pasienter vil kunne motta entrectinib årlig når «next generation sequencing» (NGS) har blitt tatt i bruk*»

Dersom 20 pasienter per år får entrectinib vil det koste i underkant av [REDACTED]
Dersom 50 pasienter per år får entrectinib vil det koste i underkant av [REDACTED]

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

I metodevurderingen fra Legemiddelverket framgår det at kostnadseffektiviteten for entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster ikke er kjent. Sykehusinnkjøp mener at det i dette konkrete tilfellet kan være grunnlag for en alternativ prisavtale. Sykehusinnkjøp vurderer at en løsning med lav pris kan bidra til å gjøre dette legemiddelet tilgjengelig i en midlertidig fase. Det innebærer at prisen på entrectinib starter på et lavt nivå og at leverandøren forplikter seg til å levere ny dokumentasjon dersom det skal vurderes en prisøkning på et senere tidspunkt.

Konseptgodkjenning

Beslutningsforum gav 21.06.2021 sin tilslutning til at Sykehusinnkjøp kunne forhandle med Roche Norge AS om en midlertidig avtale for Rozlytrek med bakgrunn i følgende anbefaling fra fagdirektørene:

1. Interregionalt fagdirektørmøte ber Sykehusinnkjøp om å fremforhandle en avtale med Roche som muliggjør midlertidig finansiering av entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster. Det skal beskrives hvilke data som eventuelt skal samles inn.
2. Kostnadseffektiviteten for entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster er ikke kjent, og usikkerheten er stor. Prisen for entrectinib skal være en lav pris, dvs. en lavere pris enn tilbudt pris, i perioden som omfattes av midlertidig finansiering. Beslutningsforum fatter en ordinær beslutning når ny metodevurdering foreligger basert på ettersendte data. Prisen



vrurderes da på nytt, og kan eventuelt økes dersom beregninger av kostnadseffektivitet tilsier det.

3. Det skal være en og samme pris for entrektinib til alle indikasjoner i tidsrommet for midlertidig finansiering.

Punkt 1 i konseptgodkjenningen betinger at avtalen utformes slik at noen av utfordringene som skyldes mangelfull dokumentasjon (se avsnitt om kostnadseffektivitet over) kan imøtegå.

I sitt pristilbud har Roche levert en beskrivelse av de data som de mener kan fremskaffes senere for å belyse kostnadseffektiviteten av Rozlytrek ved NTRK fusjonspositive svulster. Legemiddelverket ble forelagt denne beskrivelsen 29.09.2021 og konkluderte med følgende i et separat notat (se vedlegg 1):

Legemiddelverket konkluderer med at beskrivelsen av de dataene som Roche skal levere til en revurdering i 2023 ikke er tilstrekkelig detaljert til å foreta en reell vurdering av hvorvidt disse dataene vil gi grunnlag for å etablere en IKER. Det er knyttet stor usikkerhet til den foreslåtte eksterne kontrollen, og hvorvidt den vil generere data representative for en NTRK populasjon behandlet iht. dagens standard. Vurderingen er kun basert på den beskrivelsen av data som Roche har levert til Sykehusinnkjøp 24. september 2021.

Punkt 2 i konseptgodkjenningen betinger en lavere pris. Roche har tilbudt en (midlertidig) pris som innebærer [redacted] rabatt, og som er [redacted] lavere enn pristilbudet som forelå ved tidspunktet for konseptgodkjenningen. Pristilbudet gjelder alle indikasjoner for entrektinib, jf. punkt 3 i konseptgodkjenningen.

Sykehusinnkjøp sin vurdering av foreslåtte avtale

I utgangspunktet burde en midlertidig innføring betinge at det skal være mulig å konkludere at ny informasjon vil kunne gi grunnlag for å etablere en IKER ved revurdering. Vi viser til Vedlegg 1 Notat fra Legemiddelverket for vurdering av data Roche tilstreber å levere. Sykehusinnkjøp mener imidlertid at det er særlig to forhold som trekker i retning av at det bør fattes en beslutning om midlertidig innføring i denne saken.

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

[redacted] Dette vil også være i tråd forslagene om prisløsninger som ble foreslått i rapporten om [Utreddning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.](#)

[redacted]
[redacted]
[redacted]

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



[Redacted text block]

Utforming av foreslått avtale

Sykehusinnkjøp og Roche er enige om forslag til avtaletekst som kan benyttes ved en eventuell positiv beslutning. Avtalen tar utgangspunkt i en standard rammeavtale med et tillegg som regulerer midlertidighet:

Prisene oppgitt i Bilag 1 er midlertidige priser som ikke kan justeres opp uten at det foreligger en ny beslutning i Beslutningsforum ref. punkt 3.1. En høyere pris forutsetter at Statens legemiddelverk (SLV) har kunnet foreta en metodevurdering av avtalepreparatet til behandling av NTRK basert på mottatt dokumentasjon fra Leverandør som sannsynliggjør at legemiddelet er kostnadseffektivt også med en høyere pris. Denne prisen må også være kostnadseffektiv for ROS1-positiv NSCLC. Dette betyr at dokumentasjonen som gjelder NTRK fra Leverandør må vurderes av SLV til å være tilstrekkelig for å sannsynliggjøre størrelsen på en ICER, som da vil danne grunnlag for Beslutningsforum sin vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt med ny pris for begge indikasjonene. For at SLV skal kunne beregne en ICER må det i utgangspunktet fremlegges dokumentasjon på en NTRK kontrollpopulasjon behandlet med dagens standardbehandling, matchet på hovedinklusionskriteriene og justert for viktige prognostiske kovariater. Dette for å bl.a. kunne redusere usikkerheten rundt prognostisk verdi av NTRK og hvorvidt data er generaliserbar til norsk klinisk praksis, samt gi et bedre bilde av effektdurasjonen av entrectinib for pasientene med positiv NTRK-fusjonsgen. Leverandøren vil tilstrebe å oversende tilstrekkelig dokumentasjon innen utgangen av 2023.

Dette er ikke til hinder for at Beslutningsforum fatter en ny beslutning på bakgrunn av tilgjengelig informasjon til ethvert gjeldende tidspunkt. Dette kan f.eks. være aktuelt dersom mottatt dokumentasjon fra Leverandør ikke anses av SLV til å være tilstrekkelig til å beregne ICER, eller Leverandør ikke oversender dokumentasjon som planlagt.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Entrectinib var i onkologikonkurransen for 2021/2022 ansett som faglig likeverdig med larotrectinib for tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon. Dersom entrectinib besluttet innført på møtet i Beslutningsforum 22. november, kan det forskrives fra 01.01.2022 da prisen først kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av entrectinib (Rozlytrek) i andre land

Sverige 21.05.2021: Rozlytrek ingår i högkostnadsskyddet med begränsning Rozlytrek (entrectinib) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention från och med den 21 maj 2021.

Begränsningen innebär att Rozlytrek endast subventioneras för

- 1) behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas genfusion, som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, som inte tidigare har fått en NTRK-hämmare, som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ samt
- 2) för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer som inte tidigare behandlats med ROS1-hämmare.



Danmark 24.03.2021: Medicinrådet anbefaler ikke entrectinib til behandling af patienter med NTRK-fusion-positiv kræft, fordi udgifterne til behandlingen er for høje i forhold til den påviste effekt. Datagrundlaget er meget sparsomt og ikke godt nok til, at Medicinrådet kan udtale sig sikkert om lægemidlet. På den baggrund finder Medicinrådet, at omkostningerne forbundet med at indføre entrectinib som standardbehandling er for høje.

England (NICE) 12.08.202: Entrectinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusion-positive solid tumours in adults and children 12 years and older if:

- the disease is locally advanced or metastatic or surgery could cause severe health problems and
- they have not had an NTRK inhibitor before and
- they have no satisfactory treatment options.

It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for entrectinib are followed.

Oppsummering

Sykehusinnkjøp mener at det i dette konkrete tilfellet kan være grunnlag for en alternativ prisavtale som innebærer en løsning med lav pris inntil Roche eventuelt kan levere dokumentasjon som tilsier at entrectinib kan ha en høyere pris.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Erik Sagdahl
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	08.01.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.11.2020	17.08.2021
Prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	17.03.2021	24.09.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	29.10.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	295 dager hvorav 108 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 187 dager, hvorav deler av saksbehandlingstiden er knyttet til konseptgodkjenning hos RHF ifm. alternativ prisavtale.	

Vedlegg 1: Notat fra Legemiddelverket

Notat til Sykehusinnkjøp

Til:	Sykehusinnkjøp
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	26.11.2021

Notat Entrectinib (ID2019_119) - vurdering av hvorvidt datapakken foreslått av Roche vil gi tilstrekkelig grunnlag for å kunne beregne en troverdig IKER ved en eventuell ny vurdering, etter en periode med midlertidig innføring.

Bakgrunn:

Legemiddelverket vurderte i sin metodevurderingsrapport (ID2019_119) Entrectinib-Behandling for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster at det ikke er tilstrekkelig data tilgjengelig til å etablere en troverdig IKER for entrectinib (Rozlytrek). Vi vil understreke at det ikke betyr at vi mener at entrectinib ikke er kostnadseffektiv ved denne indikasjonen, men heller at vi ikke vet om det er kostnadseffektivt.

I metodevurderingsrapporten identifiserte Legemiddelverket følgende usikkerhetspunkter:

1. *Ukjent prognostisk verdi av NTRK fusjonsprotein, som gjør at effektiviteten av konvensjonell behandling blant NTRK-positive pasienter ikke kan etableres*
2. *Ukjent effekt av behandling. Ettersom det er en liten pasientgruppe bestående av flere histologier gjør dette effektestimatene mer usikre enn man ønsker*
3. *Usikkerhet rundt hvorvidt data er generaliserbar til norsk klinisk praksis*

Roche har kommentert på ovenstående punkter og levert en overordnet beskrivelse av hvilke data de vil kunne levere ved en mulig ny vurdering.

Legemiddelverket har blitt kontaktet av Sykehusinnkjøp som ønsker en vurdering av hvorvidt datapakken som foreslått av Roche vil gi tilstrekkelig grunnlag for å kunne beregne en troverdig IKER ved en eventuell ny vurdering etter en periode med midlertidig innføring.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket vil understreke at denne vurderingen kun er basert på beskrivelsen av dataene som Roche sendte til Sykehusinnkjøp 24. september 2021 og ikke på selve datagrunnlaget eller kommunikasjon med Roche.

Overordnet mener Legemiddelverket at Roches

beskrivelse av de data som skal legges fram for en mulig ny vurdering ikke er tilstrekkelig detaljert til å kunne gjennomføre den forespurte vurderingen. Primært er dette knyttet til manglende detaljnivå vedr den foreslåtte eksterne kontrollen.

For å kunne beregne en IKER behøver legemiddelverket en NTRK-kontrollpopulasjon behandlet med dagens standardbehandling, matchet på hovedinklusionskriteriene og justert for viktige prognostiske kovariater. Det er ikke mulig å utlese, basert på informasjonen fra Roche, hvorvidt de foreslåtte registerdataene (Flatiron) vil kunne generere en slik kontrollarm.

Legemiddelverket har i tillegg følgende kommentarer til Roches tilsvar på de tre punktene listet over:

1. a) Ukjent prognostisk verdi av NTRK fusjonsprotein

Kunnskap om prognostisk verdi av NTRK-fusjonsprotein er avgjørende for at Legemiddelverket skal kunne etablere relativ effekt mellom entrectinib og dagens standard behandling slik at en IKER kan beregnes.

Legemiddelverket er enig med Roche sin egen vurdering at studiene Roche peker på ikke er nok til å eliminere usikkerheten rundt prognostisk verdi. Det er ukjent om den prognostiske verdien av NTRK-fusjonen er positiv eller negativ i pasientpopulasjonen som denne metodevurderingen gjelder og om den prognostiske verdien av NTRK-fusjonen er lik uavhengig av NTRK fusjon (1,2 eller 3) og histologier som er omfattet av denne metodevurderingen.

Legemiddelverket konkluderer med at dataene beskrevet av Roche per i dag ikke reduserer usikkerheten rundt prognostisk verdi av NTRK. Videre er det usikkert hvorvidt det vil komme ny kunnskap som kan redusere denne usikkerheten i årene fram til en eventuell ny vurdering.

b) Etablering av en ekstern kontroll

Roche planlegger å bruke FLATIRON databasen for å generere en ekstern komparatorarm. Roche har ikke gått nærmere inn på metodologien for den eksterne kontrollen, og det mangler informasjon om forventet pasientantall, tilgang til data på viktige prognostiske kovariater, registerets dekning og fullstendighet og tilgang til data på viktige utfallsmål. Det antas at det er FLATIRON clinico-genomic databasen som vil bli brukt, og at behandlingsvalg for pasientene i denne databasen i all hovedsak vil være styrt av de molekylære endringene identifisert. Det antas derfor at en stor andel vill ha mottatt målrettet behandling og deres overlevelse vil dermed ikke kunne si noe om overlevelsen i en populasjon med NTRKfusjonspositive pasienter som får dagens standardbehandling.

2. Ukjent effekt av behandling:

Legemiddelverket vurderer at dataene fra nye datakutt i STARTRK-2 kan gi et bedre bilde av effektdurasjonen av entrectinib for pasientene med positiv NTRK-fusjonsgen. Siden STARTRK-2 studien er en enarmet studie, gir ikke disse dataene alene noe grunnlag for å etablere relativ effekt mot pasienter med positiv NTRK-fusjonsgen som får dagens standardbehandling eller å beregne en IKER. Legemiddelverket ser derfor ikke at lengre oppfølgingstid fra den pivotale, ukontrollerte STARTRK-2 studien vil bidra til å gjøre beregning av troverdig IKER mer sannsynlig ved en eventuell ny vurdering.

3. Usikkerhet rundt hvorvidt data er generaliserbare til norsk klinisk praksis:

Under metodevurderingen sendte Roche en prosjektbeskrivelse om samarbeid med Kreftregisteret til Legemiddelverket. Roche nevner ikke denne beskrivelsen nå i forslaget som ble sendt til Sykehusinnkjøp.

Legemiddelverket vurderer at det er uklart hvor mange norske pasienter som kommer til å bli testet for NTRK-fusjoner i årene som kommer og at det er uklart hva slags type data som kan komme til å bli registrert i Kreftregisteret i tiden fram til en eventuell ny vurdering.

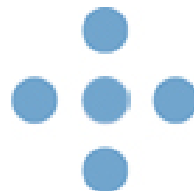
Legemiddelverket konkluderer med at det fortsatt vil være usikkerhet rundt om resultatene fra de kliniske studiene på entrectinib kan overføres til norsk klinisk praksis. Hvis ikke NTRK-testingen og registrering av dataene er på plass, kan ikke Legemiddelverket se hvordan effekt av behandlingen i norsk klinisk praksis skal registreres i den fasen der entrectinib er midlertidig innført.

Konklusjon:

Legemiddelverket konkluderer med at beskrivelsen av de dataene som Roche etterstreber å levere til en eventuell ny vurdering ikke er tilstrekkelig detaljert til å foreta en reell vurdering av hvorvidt disse dataene vil gi grunnlag for å etablere en troverdig IKER. Det er knyttet stor usikkerhet til den foreslåtte eksterne kontrollen, og hvorvidt den vil generere data representative for en NTRK populasjon behandlet iht. dagens standard. Vurderingen er kun basert på den beskrivelsen av data som Roche har levert til Sykehusinnkjøp 24. september 2021.

Flere momenter:

Legemiddelverket mener også det er usikkert hvilken komparator som er relevant ved en eventuell nyvurdering om noen år. Legemiddelverket har en annen NTRK-hemmer til vurdering (Vitrakvi). Legemiddelverket jobber for tiden med to separate vurderinger av Vitrakvi, en til barn og en til voksne pasienter. Om denne blir innført kan Vitrakvi være en relevant komparator ved ny vurdering.



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 169 – 2021 ID2019_115 Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

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_115 Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere..

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. Entrectinib (Rozlytrek) innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.
2. Innføringen er knyttet til en alternativ prisavtale, der tilbudt pris ved denne indikasjonen, forutsetter innføring av entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster.

3. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne midlertidige innføringen.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022 da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_115 Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere..*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 05.12.2021

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_115 Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at entrectinib (Rozlytrek) innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

Innføringen er knyttet til en alternativ prisavtale, der tilbudt pris ved denne indikasjonen, forutsetter innføring av entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster.

Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne midlertidige innføringen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022 da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering av legemiddelet Rozlytrek (entrectinib). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Rozlytrek i henhold til bestilling *ID2019_115 Forenklet metodevurdering av Rozlytrek (entrectinib) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmer, og godkjent preparatomtale*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Folkehelseinstituttet (FHI) har evaluert molekulære tester for identifisering av somatiske ROS1-genforandringer hos pasienter med lokalavansert eller metastasert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i henhold til bestilling ID2019_115.

Sykehusinnkjøp HF har gjennomført prisforhandlinger og utarbeidet prisnotat i henhold til bestilling. Det er fremforhandlet en midlertidig prisavtale, der tilbudt pris ved denne indikasjonen, forutsetter innføring av entrektinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster (ID2019_119). Behandles som egen sak i herværende møte.

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

Fra Legemiddelverkets metodevurdering

Om sykdommen

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen for begge kjønn i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2018 ble det registrert 3135 nye tilfeller, og samme år døde 2138 pasienter av denne sykdommen. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge, og 64 % av pasientene blir diagnostisert for sent til å kunne få behandling med kurativ hensikt. Basert på histologi deles lungekreft inn i to hovedtyper; ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC), hvor NSCLC står for omtrent 85 % av tilfellene. Ikke-småcellet lungekreft deles opp i undergruppene plateepitelkarsinom (23%) og ikke-plateepitelkarsinom (77%). I undergruppen ikke-plateepitelkarsinom, er adenokarsinomer den største gruppen med 1412 bekreftede tilfeller i 2018.

ROS1-genet, lokalisert på kromosom 6, koder for en reseptor tyrosin kinase i insulin-reseptor-familien. Normal-funksjonen til denne reseptoren er foreløpig ikke kjent. Rearrangering av genet fører til uttrykk av et aktivert fusjonsprotein (flere ulike ROS1-partnere er beskrevet) som stimulerer signalveier nedstrøms for reseptor, og som dermed opptrer som en onkogen driver. Rearrangering av ROS1-genet forekommer i 1-2 % av adenokarsinom i lunge. Testing av ROS1 anbefales rutinemessig hos pasienter med NSCLC. Pasienter med ROS1-fusjoner er noe yngre og har ikke en historie med røyking like ofte som andre pasienter med NSCLC.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering og har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne vurderingen, men i metodevurderingen av krizotinib (komparator) anslo Legemiddelverket APT til om lag 24 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering anslått pasientgrunnlaget som er aktuelle for førstelinjebehandling av ROS1-positiv NSCLC til omtrent 10 pasienter i året.

Behandling med entrektinib

Den 10. august 2020 fikk Rozlytrek betinget markedsføringstillatelse. Den innsendte dokumentasjonen ble ansett som tilstrekkelig til å indikere en positiv fordel/risiko av EMA, selv om den ikke ble ansett som omfattende, og ytterligere dokumentasjon vil måtte sendes til EMA på et senere tidspunkt.

Indikasjon

Indikasjon 1 som vurderes i denne saken: Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ROS1-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

Indikasjon 2, som vurderes i ID2019_119:

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon, og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, og som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer.

Virkningsmekanisme

Entrektinib er en tyrosinkinasehemmer. Entrektinib hemmer tropomyosin reseptor tyrosinkinaser TRKA, TRKB og TRKC (kodet av henholdsvis nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genene NTRK1, NTRK2 og NTRK3), proto-onkogen tyrosin-proteinkinase ROS (ROS1) og anaplastisk lymfomkinase (ALK).

Dosering

Anbefalte dose er 600 mg entrektinib én gang daglig, som kontinuerlig behandling inntil sykdoms-progresjon eller uakseptabel toksisitet. Rozlytrek gis peroralt i kapselform.

Bivirkninger

De hyppigste alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) er lungeinfeksjon (5,2 %), dyspné (4,6 %), kognitiv svekkelse (3,8 %) og pleuraeffusjon (2,4 %). Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 4,4 % av pasientene.

For mer utfyllende informasjon om entrektinib henvises det til preparatomtalen til Rozlytrek.

Behandling av ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft i norsk klinisk praksis

Ifølge Nasjonale retningslinjer gis tyrosinkinasehemmeren Xalkori (krizotinib) (250 mg x 2) i førstelinje inntil progresjon til pasienter med NSCLC som har fått påvist ROS1-rearrangering. Krizotinib (Xalkori) ble besluttet innført av Beslutningsforum i sak 46-2018, den 23.04.2018. Gitt indikasjonen og norske behandlingsretningslinjer antas det at entrektinib vil bli brukt som et alternativ til krizotinib som førstelinjebehandling av ROS1-positiv NSCLC, avhengig av anbefalinger i retningslinjene fra Sykehusinnkjøp HF.

Legemiddelverket mener at komparatoren til Rozlytrek (entrektinib) i denne metodevurderingen vil være Xalkori (krizotinib).

Effektdokumentasjon

Det finnes ikke effekt- og sikkerhetsdata fra direkte sammenlignende studier mellom entrektinib og krizotinib. Dokumentasjon av relativ effekt baserer seg derfor på en indirekte sammenligning (ITC) av studier ved to metoder: en naiv sammenligning og en matchet justert indirekte sammenligning (MAIC). En naiv sammenligning innebærer en sammenligning av faktiske, ikke-justerte resultater fra studiene. En slik tilnærming vil kunne ha systematiske skjevheter dersom det er forskjeller i studiedesign og pasientegenskaper. MAIC-tilnærmingen prøver å justere for forskjeller i pasientkarakteristika, men tar ikke hensyn til forskjeller i studiedesign. I en uforankret MAIC, dvs. en sammenligning uten en felles komparator, må alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer samles og justeres for.

Naiv sammenligning

Samtlige studier av entrektinib er utført uten kontrollarm og dette vanskeliggjør tolkning av resultater for endepunktene. Effekt- og sikkerhetsdata for entrektinib er basert på de samlede enarmede fase I-studiene ALKA og STARTRK-1 og den enarmede fase II-studien STRARTK-2. Totalt 161 pasienter ble inkludert i effektanalysen (datakutt 1.mai 2019), og 210 pasienter ble inkludert i sikkerhetsanalysen (datakutt 31.oktober 2018). Objektiv responsrate (ORR – BICR¹-vurdert) var 67,1% (95% KI: 59,25, - 74,27), median responsvarighet (DOR) var på 15,7 måneder (13,9, 28,6), median PFS (BICR-vurdert) var 15,7 måneder (11,0, 21,1), og median PFS (utprøvervurdert) var 13,8 måneder (10.02-15.64). Ved

¹ BICR= Blinded Independent Central Review

datakutt 1.mai.2019 etter 42 måneder var det totalt 38 dødsfall i den ROS1-positive NSCLC-effektopulasjonen (N=161) og median total overlevelse var ikke nådd. OS-dataene er umodne. 7,7% av pasientene (16/209) avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger.

Data for krizotinib er basert på den enarmete fase I-Profile 1001-studien. Tumorrespons ble vurdert av utprøver. Objektiv responsrate (ORR) var 72 % (95% KI 58-83), median PFS var 19,3 måneder (15,2–39,1) og median OS var 51,4 måneder (29,3-NE). Ingen av de 53 pasientene i studien avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger.

Matchet justert indirekte sammenligning (MAIC)

Den justerte indirekte sammenlikningen (MAIC) viser at det ikke var forskjell i ORR eller OS mellom entrectinib og krizotinib, selv om en trend som favoriserte entrectinib kunne observeres for OS. I kontrast var utprøvervurdert PFS statistisk signifikant dårligere for entrectinib sammenlignet med krizotinib.

Legemiddelverkets vurdering

Studiene for entrectinib og krizotinib har forskjellige definisjoner av PFS endepunkt, oppfølgingstid og noen viktige pasientkarakteristikker som ikke ble inkludert i matching. Derfor har den innsendte indirekte sammenligningen mange begrensninger, og resultatene må tolkes med forsiktighet. De innsendte dataene viser ikke relevante forskjeller i ORR av entrectinib sammenlignet med krizotinib. Data fra den indirekte sammenligningen viser en statistisk signifikant, kortere utprøvervurdert PFS for entrectinib sammenlignet med krizotinib, men at det ikke er noen signifikant forskjell i PFS vurdert av en uavhengig komité. Den indirekte sammenligningen viser en svak trend mot forlenget OS sammenlignet med krizotinib, men data for OS for entrectinib er svært umodne og Legemiddelverket mener at de innsendte dataene ikke dokumenterer at det er noen klinisk relevant overlevelsesegevinst for entrectinib sammenlignet med krizotinib.

Fra FHI sin metodevurdering

FHI fikk i oppdrag å evaluere molekulære tester for identifisering av somatiske ROS1-genforandringer hos personer med lokalt avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Personer med svulster som huser ROS1-genendringer utgjør sannsynligvis 1-2% av NSCLC-tilfellene. Nøyaktig og pålitelig påvisning av ROS1-genendringer er viktig for identifisering av personer som kan ha nytte av behandling, så vel som ROS1-negative pasienter, for å unngå unødvendig og kostbar behandling.

I sin metodevurdering inkluderte FHI én systematisk oversikt, seks narrative oversikter, én spørreundersøkelse ved norske sykehus og to oversikter om pasienters preferanser til molekulær testing. FHI kontaktet eksperter for å innhente priser og beregne kostnader for de ulike metodene.

Metoder for å påvise ROS1-genet

ROS1-genet, lokalisert på kromosom 6, koder for en reseptor tyrosin kinase i insulin-reseptor-familien. Normal-funksjonen til denne reseptoren er foreløpig ikke kjent. Rearrangering av genet fører til uttrykk av et aktivert fusjonsprotein (flere ulike ROS1-partnere er beskrevet) som stimulerer signalveier nedstrøms for reseptor, og som dermed opptrer som en onkogen driver. Rearrangering av ROS1-genet kan påvises ved molekulærbiologiske sekvenseringsmetoder. Testing av ROS1 anbefales rutinemessig hos pasienter med NSCLC.

Det er fire hovedmetoder som kan brukes til å påvise ROS1-endringer i NSCLC: immunhistokjemi (IHC), fluorescens in situ hybridisering (FISH), sanntids revers transkripsjonspolymerasekjedereaksjon (RT-PCR) og neste generasjons sekvensering (NGS) som enten kan være DNA- eller RNA-basert. IHC brukes rutinemessig ved norske sykehus for å screene for økt ROS1-genendringsproteinekspresjon hos pasienter med NSCLC. Ved IHC ROS1-positivitet brukes FISH, som i dag regnes som gullstandarden, for bekreftelse. Mens IHC, FISH og PCR er enkeltprotein/gen-tester, inkluderer NGS multi-genpaneler, der endringer i hundrevis av gener kan oppdages samtidig. Det er for tiden ingen diagnostisk ledsagertest for Entrectinib (Rozlytrek) godkjent av FDA.

Se metodevurderingen fra side 17 nærmere beskrivelse av den enkelte metode.

FHI oppsummerer resultatene i den forenklede metodevurderingen på følgende måte:

- Det er begrenset dokumentasjon av lav kvalitet for sensitivitet og spesifisitet av tester for påvisning av ROS1-genendringer hos personer med avansert eller metastasert NSCLC.
- Positive IHC ROS1-resultater må bekreftes med FISH eller andre metoder på grunn av tendens til falsk positiv farging.
- Forskjellige tester har ulike fordeler og ulemper, men enkeltgentesting vil ofte være lite hensiktsmessig da personer med NSCLC vanligvis testes for mer enn én type handlingsbar genendring.
- Grunnet muligheten til å analysere flere gener samtidig kan NGS redusere behovet for gjentatte biopsier.
- Testing av ROS1 med IHC som forhåndstest og FISH-bekreftelse, er muligens mindre kostbart enn andre metoder.
- Kostnadene knyttet til NGS-testing vil betydelig reduseres når parallelle tester skal utføres på flere biomarkører fra flere pasienter. Kapital og infrastruktur samt vedlikeholdskostnader er imidlertid per i dag høyere for NGS enn de andre diagnostiske metodene.
- Fremtidig forskning bør fokusere på å gjennomføre store kohortstudier med veldefinerte pasientpopulasjoner, som følger pasientene fra test (eller ingen test), gjennom behandling til endelige resultater.

Pristilbud og prisavtale

Roche har gitt et pristilbud som forutsetter samtidig beslutning om innføring av entrektinib (Rozlytrek) til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft (ID2019_119). Det vises til prisnotat for ID2019_119 hvor det legges til grunn et forslag om midlertidig innføring til en midlertidig lav pris. Tilbudt (midlertidig) pris for Rozlytrek skal gjelde samtlige indikasjoner i perioden fram til revurdering av ID2019_119. En eventuell ny vurdering på et senere tidspunkt vil kunne medføre at prisen kan endres i tråd med dokumentasjonsgrunnlaget. Beslutningen i foreliggende sak (ID2019_115 ROS1) vil derfor også innebære en midlertidig pris som også vil være gjenstand for ny vurdering, når det eventuelt skal fattes en ny beslutning for ID2019_119 på et senere tidspunkt.

Pristilbud

Roche har 24.09.2021 etter prisforhandling tilbudt en (midlertidig) pris som skal ligge til grunn for den tumoragnostiske indikasjonen (ID2019_119). Denne skal også ligge til grunn for (midlertidig) innføring av entrektinib for ROS1-positiv NSCLC:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
186211	100 mg kapsler, 30 stk.	11 555,90	
180236	200 mg kapsler, 90 stk.	69 154,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad basert på 90 stk. pakning på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Rozlytrek er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Dersom den tumoragnostiske indikasjonen (ID2019_119) ikke innføres (midlertidig) samtidig, har Roche bekreftet at maksimalpris skal ligge til grunn for beslutning, dvs. ca. 70 000 NOK/mnd. og 841 000 NOK/år.

Kostnadseffektivitet

Da det ikke foreligger bevis for noen konsistent forskjell i effekt mellom entrectinib og crizotinib, kan behandlingskostnadene ved entrectinib ikke være høyere enn for crizotinib dersom entrectinib skal være kostnadseffektiv behandling ved ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft. Årskostnaden for behandling med crizotinib (500 mg daglig) er til sammenligning [redacted] med gjeldende LIS-AUP. Årskostnadene for Rozlytrek [redacted]

Budsjettkonsekvenser

Dersom entrectinib erstatter bruken av crizotinib hos den samme pasientpopulasjonen, [redacted] blir budsjettkonsekvensene [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Crizotinib er innført til ROS1-positiv lungekreft. LIS spesialistgruppe onkologi har ikke plassert entrectinib i sammenligningsgruppe med crizotinib for ROS1-positiv NSCLC i den nylig oppstartede anskaffelsen LIS 2107 Onkologi. I konkurransegrunnlaget for gjeldende anbud, LIS 2107 Onkologi, er entrectinib i sammenligningsgruppe med lorlatinib for ROS1-positiv lungekreft. Det er ikke bestilt metodevurdering for lorlatinib p.t. Dersom lorlatinib på et senere tidspunkt blir innført til ROS1-positiv NSCLC, vil disse legemidlene kunne konkurrere med hensyn til pris. Dersom entrectinib blir besluttet tatt i bruk til ROS1-positiv NSCLC på møte i Beslutningsforum 13.12.2021, vil legemiddelet kunne forskrives fra 15.01.2022, da prisen først kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av Rozlytrek (entrectinib) i andre land

Sverige: Rozlytrek inngår i «høgekostnadsskyddet» for behandling av voksne pasienter med ROS1-positiv, avansert NSCLC som ikke er tidligere behandlet med ROS1-hemmer (21.05.2021)[2].

Danmark[3]: Beslutning 24.3.2021: Medicinrådet anbefaler entrectinib som mulig førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft, fordi Medicinrådet finder det sandsynligt, at entrectinib er lige så godt som crizotinib. Det er det lægemiddel, patienterne bliver behandlet med i dag. Medicinrådet har vurderet, at entrectinib og crizotinib foreløbigt kan betragtes som ligestillede, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Grundet det sparsomme datagrundlag vil Medicinrådet dog senest efter 3 år undersøge, om der er kommet nye data, og på den baggrund tage stilling til, om anbefalingen skal revurderes.

England[4]: Beslutning 12.8.2020: NICE har anbefalt bruk til ROS-1 positiv NSCLC i henhold til en «commercial agreement» som innebærer en flat rabatt.

Skottland[5]: Beslutning 18.1.2021: SMC har anbefalt bruk av Rozlytrek i NHSScotland innenfor et eget «Patient Access Scheme» til ROS1-positiv, avansert NSCLC som ikke tidligere er behandlet med ROS-1 hemmer.

[2] <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-05-21-rozlytrek-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

[3] https://medicinraadet.dk/media/wtozf3rx/mediciner%C3%A5dets_anbefaling_vedr_entrectinib_til_ros1-positiv_nsclc-vers-1-0_adlegacy.pdf

[4] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta643>

[5] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2294/>

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 FHI, samt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

ROS1-positiv ikke-småcellet lungkreft forekommer hos i 1-2 % av de med NSCLC med adenokarsinom. Det er anslått at 10 pasienter kan være aktuelle for behandling med entrectinib årlig. I en tidligere metodevurderingen ved denne indikasjonen er absolutt prognosetap anslått til 24 QALY.

Entrectinib er en tyrosinkinasehemmer. Tyrosinkinasehemmeren krizotinib er innført ved aktuell indikasjon. Legemiddelverket konkluderer i metodevurderingen med at det ikke er vist noen konsistent forskjell i effekt mellom entrectinib og krizotinib ved ROS1-positiv NSCLC. Med tilbudt pris for Rozlytrek, [REDACTED] Pristilbudet forutsetter at entrectinib til NTRK fusjonspositive svulster legges fram for beslutning om midlertidig innføring. Hvis entrectinib til NTRK fusjonspositive svulster besluttes ikke innført, faller pristilbudet bort også for indikasjonen ROS1-positiv NSCLC.

Fagdirektørene anbefaler at entrectinib (Rozlytrek) innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

Innføringen er knyttet til en alternativ prisavtale, der tilbudt pris ved denne indikasjonen, forutsetter innføring av entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster.

Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne midlertidige innføringen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022 da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

2. Logg metodevurdering

3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

4. Lenke til rapport SLV

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_115_Entrectinib_Rozlytrek_ROS1-positiv%20NSCLC_metodevurdering%20legemiddel%20SLV_kun%20offentlig%20versjon.pdf

5. Lenke til rapport FHI

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_115_ROS1_metodevurdering%20test%20FHI_offentlig%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/Konst. fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo, 10.11.2021

Sak til beslutning: ID2019_115 Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_115 Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.*

Det er to metodevurderingsrapporter i denne saken, en fra Statens legemiddelverk på legemiddelet og en fra Folkehelseinstituttet på diagnostisk test. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingene og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 09.11.2021 klarert at metodevurderinger og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2019-115 Diagnostiske tester for å påvise ROS1-gen hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLS) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmer

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.10.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	16.12.2019 – 14.10.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	10.08.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	16.12.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28.02.2020
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	03.04.2020 – 15.05.2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	30.04.2020 – 06.07.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	05.10.2020
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	220 dager hvorav 79 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 141 dager.
Dokumentasjon bestilt av Folkehelseinstituttet	20.08.2020
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	09.07.2021
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	06.10.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.11.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	24.09.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	29.10.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	389 dager hvorav 304 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 85 dager, hvorav deler av saksbehandlingstiden er knyttet konseptgodkjenning hos RHF ifm. alternativ prisavtale.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	02.11.2021

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	09.11.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	22.11.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 29. oktober 2021

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

ID2019_115: Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 5.10.2020, som er basert på en indirekte sammenligning (MAIC) av entrectinib og krizotinib for å vurdere relativ effekt. Vurderingen er begrenset til pasienter med ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere. Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering anslått pasientgrunnet som er aktuelle for førstelinjebehandling av ROS1-positiv NSCLC til omtrent 10 pasienter i året. Alvorlighetsgraden (APT) ble den gang vurdert til 24 QALYs. Krizotinib (Xalkori) ble innført til samme indikasjon ved beslutning i Beslutningsforum 23.04.2018.

Bruk av både krizotinib og entrectinib forutsetter at pasientene i forkant er testet for ROS1 rearrangering. Ifølge metodevurderingen anbefales testing av ROS1 rutinemessig hos pasienter med NSCLC. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av diagnostisk test¹ relevant for denne saken (ID2019_115).

For Rozlytrek oversendes to prisnotater for samtidig beslutning. Det vises derfor også til prisnotat for ID2019_119 Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft. For ID2019_119 legges til grunn et forslag om midlertidig innføring til en midlertidig lav pris. Tilbudt (midlertidig) pris for Rozlytrek skal gjelde samtlige indikasjoner i perioden fram til revurdering av ID2019_119. En eventuell revurdering/ helseøkonomisk analyse på et senere tidspunkt vil kunne medføre at prisen kan endres (lavere, lik eller høyere pris) i en beslutning om ordinær innføring. Beslutning i foreliggende sak (ID2019_115 ROS1) vil derfor også innebære en *midlertidig beslutningspris* som også vil være gjenstand for revurdering når det skal fattes en ordinær beslutning for ID2019_119 på et senere tidspunkt.

¹ Flodgren GM, Hamidi V. Tests for detection of ROS1 gene alterations in people with non-small cell lung cancer (NSCLC). A health technology assessment 2021. Norwegian Institute of Public Health, 2021.



Pristilbud

Roche har 24.09.2021 etter prisforhandling tilbudt en (midlertidig) pris som skal ligge til grunn for den tumoragnostiske indikasjonen (ID2019_119). Denne skal også ligge til grunn for (midlertidig) innføring av entrectinib for ROS1-positiv NSCLC:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
186211	100 mg kapsler, 30 stk.	11 555,90	
180236	200 mg kapsler, 90 stk.	69 154,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad basert på 90 stk. pakning på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Rozlytrek er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Dersom den tumoragnostiske indikasjonen (ID2019_119) ikke innføres (midlertidig) samtidig, har Roche bekreftet at maksimalpris skal ligge til grunn for beslutning, dvs. ca. 70 000 NOK/mnd. og 841 000 NOK/år.

Kostnadseffektivitet

Fra metodevurderingen:

De innsendte dataene viser ikke klinisk relevante forskjeller i effekten av entrectinib sammenlignet med krizotinib i ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft. Den innsendte ITC har mange begrensninger, og resultatene må tolkes med varsomhet. Det er ikke blitt presentert noen bevis for en konsistent forskjell i effekt mellom entrectinib og krizotinib.

Da det ikke foreligger bevis for noen konsistent forskjell i effekt mellom entrectinib og krizotinib, kan behandlingskostnadene ved entrectinib ikke være høyere enn for krizotinib dersom entrectinib skal være kostnadseffektiv behandling ved ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft. Årskostnaden for behandling med krizotinib (500 mg daglig) er til sammenligning [REDACTED] med gjeldende LIS-AUP. Årskostnadene for Rozlytrek [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Dersom entrectinib erstatter bruken av krizotinib hos den samme pasientpopulasjonen [REDACTED] blir budsjettkonsekvensene [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Krizotinib er innført til ROS1-positiv lungekreft. LIS spesialistgruppe onkologi har ikke plassert entrectinib i sammenligningsgruppe med krizotinib for ROS1-positiv NSCLC i den nylig oppstartede anskaffelsen LIS 2107 Onkologi. I konkurransegrunnlaget for gjeldende anbud, LIS 2107 Onkologi, er entrectinib i sammenligningsgruppe med lorlatinib for ROS1-positiv lungekreft. Det er imidlertid ikke bestilt metodevurdering for lorlatinib p.t. Dersom lorlatinib på et senere tidspunkt blir innført til ROS1-positiv NSCLC, vil disse legemidlene kunne konkurrere mht. pris.

Dersom entrectinib blir besluttet tatt i bruk til ROS1-positiv NSCLC på møte i Beslutningsforum 22.11.2021, vil legemiddelet kunne forskrives fra 1.1.2022, da prisen først kan gjelde fra denne dato.



Informasjon om refusjon av Rozlytrek (entrectinib) i andre land

Sverige: Rozlytrek inngår i «høgstnadsskyddet» for behandling av voksne pasienter med ROS1-positiv, avansert NSCLC som ikke er tidligere behandlet med ROS1-hemmer (21.05.2021)².

Danmark³: Beslutning 24.3.2021: Medicinrådet anbefaler entrectinib som mulig førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft, fordi Medicinrådet finder det sandsynligt, at entrectinib er lige så godt som crizotinib. Det er det lægemiddel, patienterne bliver behandlet med i dag. Medicinrådet har vurderet, at entrectinib og crizotinib foreløbigt kan betragtes som ligestillede, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Grundet det sparsomme datagrundlag vil Medicinrådet dog senest efter 3 år undersøge, om der er kommet nye data, og på den baggrund tage stilling til, om anbefalingen skal revurderes.

England⁴: Beslutning 12.8.2020: NICE har anbefalt bruk til ROS-1 positiv NSCLC i henhold til en «commercial agreement» som innebærer en flat rabatt.

Skottland⁵: Beslutning 18.1.2021: SMC har anbefalt bruk av Rozlytrek i NHSScotland innenfor et eget «Patient Access Scheme» til ROS1-positiv, avansert NSCLC som ikke tidligere er behandlet med ROS-1 hemmer.

Oppsummering

Metodevurderingen fra Legemiddelverket konkluderer med at det er ikke vist noen konsistent forskjell i effekt mellom entrectinib og crizotinib ved ROS-positiv NSCLC. Med tilbudt pris for Rozlytrek, [REDACTED] Pristilbudet er en midlertidig lav pris, som følger av at entrectinib til NTRK fusjonspositive svulster legges fram for beslutning om midlertidig innføring. Dersom det blir besluttet å ikke midlertidig innføre entrectinib til ID2019_119 NTRK fusjonspositive svulster, faller pristilbudet bort også for indikasjonen ROS1-positiv NSCLC.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

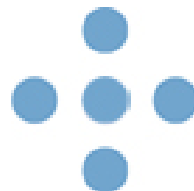
Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	06.10.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.11.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	24.09.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	29.10.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	389 dager hvorav 304 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 85 dager, hvorav deler av saksbehandlingstiden er knyttet konseptgodkjenning hos RHF ifm. alternativ prisavtale.	

² <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-05-21-rozlytrek-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

³ https://medicinraadet.dk/media/wtozf3rx/medicnr%C3%A5dets_anbefaling_vedr-_entrectinib_til_ros1-positiv_nsclc-vers-1-0_adlegacy.pdf

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta643>

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2294/>



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 170 – 2021 ID2019_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne

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_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.

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. Osilodrostat (Isturisa) innføres ikke til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.
2. Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at osilodrostat (Isturisa) har bedre effekt enn dagens behandling.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 05.12.2021

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_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at osilodrostat (Isturisa) ikke innføres til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.

Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at osilodrostat (Isturisa) har bedre effekt enn dagens behandling.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet, kostnader og budsjettvirkning ved bruk av Isturisa i henhold til bestilling *ID2019_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne*, og preparatomtale. Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av innehaver av markedsføringstillatelse, Recordati Rare Diseases.

Sykehusinnkjøp HF har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Cushings syndrom er det kliniske bildet som er forårsaket av forhøyet kortisol i plasma. De mest typiske symptomer ved Cushings syndrom er: vektøkning med sentral fedme, blåmerker, rødmusset ansikt, proksimal myopati, rødlilla stria med bredde over 1 cm (arrdannelser i huden), utviklet osteoporose, hypertensjon eller diabetes mellitus type 2 i ung alder. Ingen av symptomene er spesifikke for sykdommen, og diagnosen kan være vanskelig å fastslå.

Denne metodevurderingen omhandler endogen Cushings syndrom, som er en alvorlig endokrin lidelse forårsaket av overproduksjon av kortisol i binyrebarken.

Det er to hovedtyper av endogen Cushings syndrom:

- Adrenokortikotropt hormon (ACTH)-avhengig Cushings syndrom, som skyldes enten en ACTH-produserende tumor i hypofysen eller utenfor hypofysen. ACTH stimulerer til økt produksjon av kortisol i binyrene.
- ACTH-uavhengig Cushings syndrom, som skyldes økt kortisolproduksjon i binyrebarken som følge av adenom, karsinom eller binyrehyperplasi.

En rekke hormonelle tester med varierende sensitivitet og spesifisitet er nødvendig for å stille diagnosen, samt å fastslå årsaken og hovedtype av sykdom. Korrekt diagnose er absolutt nødvendig før behandling igangsettes.

Alvorlighet og prognosetap

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

Pasientgrunnlag i Norge

Forekomsten av Cushings syndrom angis å ligge mellom 0,2 og 5,0 tilfeller per million innbyggere per år, mens prevalensen er 5,9 per 100 000 på verdensbasis. Basert på den globale prevalensen, så vil det være omtrent 250 tilfeller av Cushings syndrom i den voksne befolkningen i Norge.

30 pasienter årlig anslås å være aktuelle for farmakologisk behandling av Cushings syndrom, basert på innspill fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Recordati anslår at 11 pasienter årlig kan forventes å bli behandlet med Isturisa fem år etter innføring.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at antall pasienter med behov for legemiddelbehandling kan være noe høyere enn det Recordati har forutsatt, uten at en slik mulig økning er tallfestet. Det er vist at en stor andel av pasienter med Cushings syndrom, som gjennomgår kirurgi, får residiv og det kan antas at omtrent halvparten av pasientene vil få behov for annen behandling i løpet av 10 år etter kirurgi.

Det eksisterer et udekket medisinsk behov, som EMA har lagt til grunn for å tilkjenne Isturisa status som orphan drug.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.

Virkningsmekanisme

Osilodrostat hemmer syntesen av kortisol via en sterk hemming av 11 β -hydroksylase (CYP11B1), enzymet som er ansvarlig for det siste trinnet i biosyntesen av kortisol i binyrene. Cushings syndrom er karakterisert ved forhøyet utskillelse av kortisol. Denne direkte effekten på kortisolsyntesen medfører at osilodrostat er effektiv ved alle typer endogen Cushings syndrom uavhengig av årsak.

Dosering

Normal vedlikeholdsdose i kliniske studier varierte mellom 2 -7 mg to ganger daglig. Anbefalt startdose med osilodrostat er 2 mg to ganger daglig. Dosen kan titreres gradvis basert på individuell respons og toleranse, med mål om å oppnå normale kortisolnivåer. Det er anbefalt å monitorere kortisolnivåene med 1-2 ukers mellomrom inntil adekvat klinisk respons opprettholdes. Maksimalt anbefalt dose av osilodrostat er 30 mg to ganger daglig.

Bivirkninger

De hyppigste rapporterte bivirkningene var binyrebarkinsuffisiens (hypokortisolisme), fatigue, ødem, oppkast, kvalme og hodepine. Hypokortisolisme kan oppstå når som helst i behandlingsforløpet, og kortisolnivået bør derfor måles regelmessig og pasientene bør gjøres oppmerksomme på symptomene på lave kortisolnivåer.

For utfyllende informasjon om osilodrostat henvises det til preparatomtalen til Isturisa.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det eksisterer ikke nasjonale faglige retningslinjer utgitt av Helsedirektoratet for behandling av endogent Cushings syndrom. Den fagmedisinske forening for endokrinologi har utgitt en nasjonal veileder i endokrinologi, som beskriver diagnostikk og legemiddelbehandling av hyperkortisolisme. Målet med behandlingen er å normalisere kortisolnivået eller effekten av kortisol og eliminere symptomer på Cushings syndrom. Målet er også å behandle følgesykdommer som høyt blodtrykk, hyperlipidemi, diabetes mellitus og depresjon.

Førstelinjebehandling ved Cushings syndrom er kirurgi. Hvis denne behandlingen ikke er kurativ eller kirurgisk behandling ikke er mulig, gis farmakologisk behandling, vanligvis i form av en steroidsyntesehemmer: ketokonazol eller metyrapon, eller i form av en somatostatinanalog, pasireotid. Internasjonale og norske retningslinjer anbefaler kortisolsyntesehemmere i følgende tilfeller:

- Andrelinjebehandling av Cushings syndrom etter kirurgi og eventuelt stråling med fortsatt høy kortisol
- Førstelinjebehandling av ektopisk ACTH-sekresjon der ACTH-sekrerende svulst ikke er lokalisert eller er metastaserende
- Som adjunktiv behandling for å redusere kortisolnivået ved binyrebarkkarsinom.

Isturisa er en kortisolsyntesehemmer, som i likhet med metyrapon hemmer siste trinn i kortisolsyntesen. Ketokonazol hemmer et tidligere trinn i kortisolsyntesen. Pasireotid er en somatostatinanalog som hemmer utskillelsen av ACTH fra ACTH-sekrerende svulster. Pasireotid benyttes, ifølge klinikere Legemiddelverket har konferert med, svært sjelden til behandling av Cushings Syndrom i Norge på grunn av lav responsrate, bivirkninger og høy pris.

Isturisa vil kunne gå inn som et alternativ i andre linje etter kirurgi hos pasienter som ikke har fått tilstrekkelig behandlingseffekt og til pasienter som ikke vil eller kan opereres.

Effektdokumentasjon

Det finnes ingen studier med direkte sammenligning av Isturisa med relevant alternativ behandling. Legemiddelverket mener at de to randomiserte, placebokontrollerte studiene LINC-3 og LINC-4 er mest relevante for oppsummering av effekt, og har fokusert på resultatene fra disse.

Publiserte resultater fra de to studiene viser at 77 % av pasientene oppnådde en normalisering av kortisolnivået etter 12 uker placebokontrollert fase i LINC-4 studien, mens 68% av pasientene oppnådde en normalisering av kortisolnivået etter 48 uker behandling i begge de innsendte studiene.

Metyrapon og ketokonazol er bare studert i retrospektive studier basert på Real World Data, og disse studiene viste normalisering av kortisolnivået hos 64 % av pasientene for metyrapon og 49 % av pasientene for ketokonazol. Resultater fra retrospektive studier er ikke direkte sammenlignbare med resultater fra prospektive kliniske studier blant annet fordi en kan forvente at pasientgruppen i retrospektive studier er mer heterogen, og fordi data på effekt og bivirkninger ikke er systematisk målt og registrert.

Helseøkonomi

Pristilbud

Recordati Rare Diseases har 08.11.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
507325	1 mg tabletter, 60 stk	20 219,50 NOK	
440044	5 mg tabletter, 60 stk	80 779,50 NOK	
577746	10 mg tabletter, 60 stk	84 819,90 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 5 mg bid i samsvar med Legemiddelverkets metodevurderingsrapport (SPC angir vedlikeholdsdose 2-7 mg bid, og gjennomsnittlig døgndose i LINC3 studien var 9,7 mg). Årskostnaden for Isturisa med denne doseringen er om lag [REDACTED] NOK med LIS-AUP.

Det er stor variasjon i doseringen av osilodrostat, og som følge av dette er det også variasjon i legemiddelkostnadene ved å behandle endogen Cushings syndrom med Isturisa. I henhold til SPC skal dosen tilpasses med mål om å oppnå normalisering av kortisolnivåer.

Årlige legemiddelkostnader med LIS-AUP og dosering 2-7 mg to ganger daglig (som angitt i SPC) er som følger:

Dosering	Årskostnad LIS AUP
2 mg + 2 mg	
3 mg + 3 mg	
4 mg + 4 mg	
5 mg + 5 mg	
6 mg + 6 mg	
7 mg + 7 mg	

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket skriver at dokumentasjonen for osilodrostat bygger på data fra to randomiserte kontrollerte studier med tilstrekkelig styrke for å vise statistisk signifikant effekt i forhold til placebo. Relativ effekt mot metyrapon og ketokonazol er ikke etablert.

Sammenligning av kostnadene for osilodrostat (dosering 10 mg per døgn), metyrapon (dosering 1500 mg per døgn) og ketokonazol (800 mg per døgn) er vist under:

Pris	Årskostnad
Metycor^ (metyrapon, maks AUP inkl. mva.)	123 135 NOK
Ketoconazole^ (ketokonazol, maks. AUP inkl. mva.)	169 620 NOK
Isturisa (osilodrostat, LIS-AUP inkl. mva.)	

^ Det foreligger ikke avtalepriser p.t.

Til orientering er årskostnaden for pasireotid (Signifor) med dosering 10-40 mg i.m. inj. hver 4. uke om lag [REDACTED] med LIS-AUP.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har antatt at totalt 30 pasienter er aktuelle for behandling av endogen Cushings syndrom. En stor andel av pasientene er allerede tilfredsstillende regulert med metyrapon eller ketokonazol. Nydiagnostiserte eller tidligere opererte med remisjon, som skal starte på legemiddelbehandling, antas å ville benytte osilodrostat dersom det tas i bruk. Dette anslås til 11 pasienter i det femte budsjettåret, noe som vil gi følgende årlige budsjettkonsekvens:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	9,4 millioner NOK
LIS pris mottatt 08.11.2021 inkl. mva.	[REDACTED]

Dersom et vektet gjennomsnitt for osilodrostatdoseringen basert på individuelle data fra de to studiene LINC3 og LINC4 legges til grunn, blir budsjettkonsekvensene noe lavere.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er per i dag ingen anbuds konkurranse for legemidler innenfor terapiområdet Cushings syndrom. Dersom osilodrostat blir besluttet tatt i bruk i møte i Beslutningsforum 13.12.2021, vil legemidlet kunne forskrives fra 15.01.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Har ikke «subvention». Ingen informasjon om metodevurdering tilgjengelig.

Danmark: Endelig søknad ikke mottatt pr. juli 2021.

England (NICE/NHS): Ingen informasjon tilgjengelig.

Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Cushings syndrom er en alvorlig endokrin lidelse med symptomer som vektøkning med sentral fedme, blåmerker, rødhet i ansikt, proksimal myopati, rødlig stria, osteoporose, hypertensjon eller diabetes mellitus type 2 i ung alder. Ingen av symptomene er spesifikke for sykdommen, og diagnosen kan være vanskelig å fastslå. Isturisa er et legemiddel til behandling av Cushings syndrom, som gjennom hemming av kortisol syntesen senker nivåene av kortisol hos pasientene.

Med tilbudt pris er legemiddelkostnadene for Isturisa i størrelsesorden [REDACTED] LIS AUP per pasient årlig. Budsjettkonsekvensene antas å være om lag [REDACTED] i det femte budsjettåret med tilbudte priser. Kostnadene overstiger kostnadene til de alternative, eksisterende legemiddelbehandlingene som er i området [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at Isturisa (osilodrostat) ikke innføres til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.

Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at osilodrostat (Isturisa) har bedre effekt enn dagens behandling.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport: [ID2019_066_Osilodrosat_Isturisa_endogent_Cushings_syndrom_metodevurdering_kun_offentlig_versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 22.11.2021

Sak til beslutning: **ID2019_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.**

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 21.11.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2019_066 Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	09.05.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	17.06.2019 – oppdatert 23.07.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	19.01.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.06.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15.02.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	14.07.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	149 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reellsaksbehandlingstid hos legemiddelverket på 149 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	15.06.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.06.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	08.11.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	12.11.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	151 dager hvorav 134 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 17 dager
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	12.11.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	21.11.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	13.12.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fung. fagdirektør Lars Eikvar
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 12. november 2021

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

ID2019_066: Osilodrostat (Isturisa) til behandling av endogen Cushings syndrom

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 14.07.2021 der Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet, kostnader og budsjettvirkning i henhold til bestilling ID2019_066 og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket mener at de to RCT-studiene LINC-3 og LINC-4 er mest relevante for oppsummering av effekt, og har fokusert på resultatene fra disse.

Basert på innspill fra klinikere anslås det i metodevurderingsrapporten at 30 pasienter årlig er aktuelle for farmakologisk behandling av endogen Cushing syndrom (CS). Metyrapon og ketokonazol anses av Legemiddelverket som relevante komparatorer i denne metodevurderingen. Pasireotid, som også er indisert for behandling av Cushings syndrom, benyttes kun for 1-2 pasienter til den aktuelle indikasjonen i Norge. 11 pasienter årlig kan forventes å bli behandlet med Isturisa fem år etter innføring. Det er ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Pristilbud

Recordati Rare Diseases har 08.11.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
507325	1 mg tabletter, 60 stk	20 219,50 NOK	
440044	5 mg tabletter, 60 stk	80 779,50 NOK	
577746	10 mg tabletter, 60 stk	84 819,90 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 5 mg bid i samsvar med Legemiddelverkets metodevurderingsrapport (SPC angir vedlikeholdsdose 2-7 mg bid, og gjennomsnittlig døgndose i LINC3 studien var 9,7 mg). Årskostnaden for Isturisa med denne doseringen er om lag [REDACTED] NOK med LIS-AUP.

Dosering

Det er stor variasjon i doseringen av osilodrostat, og som følge av dette er det også variasjon i legemiddelkostnadene ved å behandle endogen CS med Isturisa. I henhold til SPC skal dosen tilpasses



med mål om å oppnå normalisering av kortisolnivåer. Anbefalt startdose for ikke-asiater er 2 mg 2 ganger daglig. Årlige legemiddelkostnader med LIS-AUP og dosering 2-7 mg to ganger daglig (som angitt i SPC) er som følger:

Dosering	Årskostnad LIS AUP
2 mg + 2 mg	
3 mg + 3 mg	
4 mg + 4 mg	
5 mg + 5 mg	
6 mg + 6 mg	
7 mg + 7 mg	

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket skriver at dokumentasjonen for osilodrostat bygger på data fra to randomiserte kontrollerte studier med tilstrekkelig styrke for å vise statistisk signifikant effekt i forhold til placebo. Relativ effekt mot metyrapon og ketokonazol er ikke etablert.

Sammenligning av kostnadene for osilodrostat (dosering 10 mg per døgn), metyrapon (dosering 1500 mg per døgn) og ketokonazol (800 mg per døgn) er vist under:

Pris	Årskostnad
Metycor^ (metyrapon, maks AUP inkl. mva.)	123 135 NOK
Ketoconazole^ (ketokonazol, maks AUP inkl. mva.)	169 620 NOK
Isturisa (osilodrostat, LIS-AUP inkl. mva.)	

^ Det foreligger ikke avtalepriser p.t.

Til orientering er årskostnaden for pasireotid (Signifor) med dosering 10-40 mg i.m. inj hver 4. uke om lag [redacted] med LIS-AUP.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har antatt at totalt 30 pasienter er aktuelle for behandling av endogen Cushing syndrom. En stor andel av pasientene er allerede tilfredsstillende regulert med metyrapon eller ketokonazol. Nydiagnostiserte eller tidligere opererte med remisjon som skal starte på legemiddelbehandling, antas å ville benytte osilodrostat dersom det tas i bruk. Dette anslås til 11 pasienter i det femte budsjettåret, noe som vil gi en årlig budsjettkonsekvens på omtrent 9,4 millioner NOK basert på maksimalpriser. Med tilbudt pris har Legemiddelverket beregnet budsjettvirkningene til om lag [redacted] LIS-AUP inkl mva.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	9,4 millioner NOK
LIS pris mottatt 08.11.2021 inkl. mva.	



Dersom et vektet gjennomsnitt for osilodrostatdoseringen basert på individuelle data fra de to studiene LINC3 og LINC4 legges til grunn (i stedet for 5 mg bid), blir budsjettkonsekvensene noe lavere.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er per i dag ingen anbudskonkurranse for legemidler innenfor terapiområdet Cushings syndrom. Dersom osilodrostat blir besluttet tatt i bruk i møte i Beslutningsforum 13.12.2021, vil legemidlet kunne forskrives fra 15.01.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av osilodrostat (Isturisa) i andre land

Sverige: Har ikke «subvention». Ingen informasjon om metodevurdering tilgjengelig.

Danmark: Endelig søknad ikke mottatt pr. juli 2021.

England (NICE/NHS): Ingen informasjon tilgjengelig.

Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.

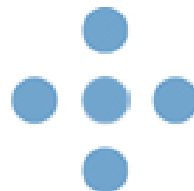
Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet, kostnader og budsjettvirkning ved å ta i bruk Isturisa (osilodrostat) til behandling av endogen Cushing syndrom. Legemiddelkostnadene varierer en del med doseringen og kombinasjon av ulike tablettstyrker. Med tilbudt pris er legemiddelkostnadene i størrelsesorden [redacted] LIS AUP per pasient årlig. Budsjettkonsekvensene antas å være om lag [redacted] i det femte budsjettåret med tilbudte priser.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	15.06.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.06.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	08.11.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	12.11.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	151 dager hvorav 134 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 17 dager.	



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 171 – 2021 ID2020_097 Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_097 Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet.

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. Buprenorfinimplantat (Sixmo) innføres til behandling av opioidavhengighet.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_097 Buprenorfinimplantat (Sixmo)* til behandling av
opioidavhengighet.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 02.12.2021

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_097 Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at buprenorfinimplantat (Sixmo) innføres til behandling av opioidavhengighet.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.1.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader i forhold til dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis i henhold til bestilling ID2020_097 «Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet», og preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Accord Healthcare.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

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

Alvorlighet og prognosetap

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

Pasientgrunnlag i Norge

8099 pasienter var under behandling for opioidavhengighet i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved utgangen av 2020, en økning på 199 pasienter fra året før. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med estimerer at om lag 100 pasienter kan være aktuelle for behandling med Sixmo hvert år i Norge. Klinikene mener at en eventuell innføring av buprenorfinimplantater i norsk klinisk praksis kan føre til en viss økning i det totale pasientantallet i LAR, men dette er svært usikkert.

Ifølge kliniske eksperter kan Sixmo først og fremst være et aktuelt behandlingstilbud for pasienter som i dag er stabile på behandling med buprenorfin depotinjeksjoner hvor det er ønskelig med enda lengre intervall mellom behandlingene. Spesielt LAR-pasienter som ønsker nedtrapping med ønske om å avslutte sin behandling i LAR, og pasienter som er godt rehabiliterte og f.eks. er i full jobb trekkes frem som aktuelle for behandling med Sixmo.

Størrelsen på den aktuelle pasientpopulasjonen begrenses imidlertid betraktelig av flere faktorer, spesielt av at Sixmo tilsvarer en relativt lav daglig dose buprenorfin (8 mg per dag) og at behandlingen er begrenset til maksimalt to behandlingssykluser, tilsvarende ett år. Det er stor usikkerhet knyttet både til tallfesting av hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med Sixmo i Norge, og hvorvidt behandling utover ett år vil forekomme i noen grad av betydning.

Behandling med Sixmo

Sixmo er et nytt legemiddel til behandling av opioidavhengighet som administreres som subkutane implantater med en virketid på 6 måneder per behandling. Sixmo er det første langtidsvirkende implantatet som er godkjent til behandling av opioidavhengighet.

Indikasjon

Sixmo er indisert som vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet hos klinisk stabile voksne pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, innen en ramme av medisinsk, sosial og psykologisk behandling.

Virkningsmekanisme

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

Dosering

Pasienter som har blitt behandlet med sublingval buprenorfin eller sublingval buprenorfin + nalokson, må gå på stabile doser på mellom 2 og 8 mg/dag i minst 30 dager og anses for å være klinisk stabile av helsepersonellet som behandler dem.

Hver dose består av fire implantater til subkutan innsetting på innsiden av overarmen. Innsetting og uttak av implantatet gjøres ved en mindre kirurgisk prosedyre. Sixmo-implantater er beregnet for 6 måneders behandling og gir en kontinuerlig tilførsel av buprenorfin. De skal fjernes etter seks måneder. Hvis fortsatt behandling er ønskelig på slutten av den første behandlingen på seks måneder, kan et nytt sett med 4 Sixmo-implantater administreres etter at de gamle implantatene er fjernet for en ekstra behandlingssyklus på seks måneder. Det er begrenset erfaring rundt behandlingssyklus nummer to. Det er ingen erfaring rundt ny implantasjon utover 12 måneder.

Bivirkninger

De vanligste ikke-implantatrelaterte bivirkningene i kliniske studier med Sixmo var hodepine, forstoppelse og insomni. De vanligste implantatrelaterte bivirkningene var smerter på implantasjonsstedet, pruritus ved implantasjonsstedet, hematom ved implantasjonsstedet, blødning på implantasjonsstedet, erytem ved implantasjonsstedet og utslett ved implantasjonsstedet.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Medikamentell behandling av opioidavhengighet består primært av behandling med substitusjonslegemidler, dvs. at rusmidlet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten. Legemidlene som benyttes i LAR av opioidavhengige utgjøres i all hovedsak av metadonmikstur og sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson. Siden 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang på langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin, som kan administreres ukentlig eller månedlig.

Effektdokumentasjon

Sixmo fikk innvilget markedsføringstillatelse på bakgrunn av de tre randomiserte, dobbeltblindede, kontrollerte kliniske fase III-studiene PRO-805, PRO-806 og PRO-814. I disse tre studiene ble det dokumentert at behandling med Sixmo ga statistisk signifikant mindre bruk av ulovlige opioider sammenlignet med placebo ($p=0,04$ i PRO-805 og $p<0,0001$ i PRO-806), og at behandling med Sixmo var minst like effektivt som sublingval buprenorfin ≤ 8 mg/dag med hensyn til å forhindre bruk av ulovlige opioider.

Helseøkonomi

Pristilbud

Accord Healthcare AB har 8.11.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
058816	Sixmo, implantat 74,2mg, 4 implantater	25 183,20	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDAKERT] NOK med tilbudt LIS-AUP og 4197,20 NOK med maksimal AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering fire implantater til subkutan innsetting på innsiden av overarmen, beregnet for 6 måneders behandling i henhold til SPC. Årskostnaden for Sixmo er om lag [REDAKERT] NOK LIS-AUP og 50 366 NOK Maks-AUP.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnader for de to depotformuleringene, med gjeldende LIS-priser eks mva:

	Buprenorfin depotinjeksjon, månedlig	Buprenorfin depotinjeksjon, ukentlig	Buprenorfinimplantat (Sixmo)
Legemiddel-kostnader			
Administrasjons-kostnader	kr 2 688,00	kr 11 688,00	kr 3 836,00
Sum			

Budsjettkonsekvenser

Det er forventet at implantater i hovedsak vil erstatte behandling med depotinjeksjoner. Det vil derfor være ubetydelige budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Buprenorfin implantat inngår i LIS 2013 LAR anskaffelse. Dersom metoden blir innført på møte i Beslutningsforum 13.12.2021, vil avtalepris gjelde fra 15.01.2022.

Informasjon om refusjon i andre land

Ingen relevant informasjon er funnet.

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.

Sixmo implantat er en ny langtidsvirkende behandlingsmulighet for pasienter med opioidavhengighet. Det er forventet at implantater i hovedsak vil erstatte bruk av behandling med depotinjeksjoner.

Fagdirektørene anbefaler at Buprenorfinimplantat (Sixmo) innføres til behandling av opioidavhengighet.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.1.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport: [ID2020_097_Buprenorfinimplantat_Sixmo_til_behandling_av_opioidavhengighet_metodevurdering_kun_offentlig_versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 16.11.2021

Sak til beslutning: ID2020_097 Buprenorfinimplantt (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_097 Buprenorfinimplantt (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 16.11.2021 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 - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_097 Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.09.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23.11.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	20.06.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	08.10.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10.06.2021
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	07.07.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07.07.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	25.10.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	137 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	25.10.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.10.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	8.11.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	10.11.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	17 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	11.11.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	16.11.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	13.12.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 10. november 2021

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

ID2020_097: Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets forenklede metodevurdering av 25.10.2021. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader i forhold til dagens behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis i henhold til bestilling ID2020_097: «Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet», og godkjent preparatomtale.

Sixmo er indisert som vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet hos klinisk stabile voksne pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, innen en ramme av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Sixmo administreres som subkutane implantater med en virketid på 6 måneder per behandling.

Fra før er buprenorfin til behandling av opioidavhengighet tilgjengelig som sublingvaltabletter (daglig administrasjon) og subkutan depotinjeksjon (ukentlig eller månedlig administrasjon). Fra metodevurderingen: *Ifølge kliniske eksperter kan Sixmo først og fremst være et aktuelt behandlingstilbud for pasienter som i dag er stabile på behandling med buprenorfin depotinjeksjoner hvor det er ønskelig med enda lengre intervall mellom behandlingene. Spesielt LAR-pasienter som ønsker nedtrapping med ønske om å avslutte sin behandling i LAR, og pasienter som er godt rehabiliterte og f.eks. er i full jobb trekkes frem som aktuelle for behandling med Sixmo. Størrelsen på den aktuelle pasientpopulasjonen begrenses imidlertid betraktelig av flere faktorer, spesielt at Sixmo tilsvarer en relativt lav daglig dose buprenorfin (8 mg per dag) og at behandlingen er begrenset til maksimalt to behandlingssykluser, tilsvarende ett år.*

Pristilbud

Accord Healthcare AB har 8.11.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
058816	Sixmo, implantat 74,2mg, 4 implantater	25 183,20	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDAKTERT] NOK med tilbudt LIS-AUP og 4197,20 NOK med Maks-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering fire implantater til subkutan innsetting på



innsiden av overarmen, beregnet for 6 måneders behandling i henhold til SPC. Årskostnaden for Sixmo er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP og 50 366 NOK Maks-AUP.

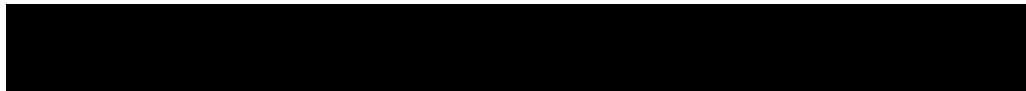
Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har gjort en sammenligning av kostnader (Maks-AUP eks mva)

	Buprenorfin sublingval- tabletter (NOK)	Buprenorfin depotinjeksjon, månedlig (NOK)	Buprenorfin depotinjeksjon, ukentlig (NOK)	Buprenorfinimplantat (Sixmo) (NOK)
Legemiddelkostnader	10 723,74	40 773,12	43 095,33	40 293,12
Administrasjonskostnader	25 388,39	2 688,00	11 688,00	3 836,00
Sum	36 112,13	43 461,12	54 783,33	44 129,12

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnader for de to depotformuleringene, med gjeldende LIS-priser eks mva:

	Buprenorfin depotinjeksjon, månedlig	Buprenorfin depotinjeksjon, ukentlig	Buprenorfinimplantat (Sixmo)
Legemiddelkostnader	[REDACTED]		
Administrasjonskostnader	kr 2 688,00	kr 11 688,00	kr 3 836,00
Sum	[REDACTED]		



Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, der det er forventet at implantater i hovedsak vil erstatte behandling med depotinjeksjoner. Det er derfor ingen nevneverdig budsjettkonsekvens.

Betydning for fremtidig anskaffelse

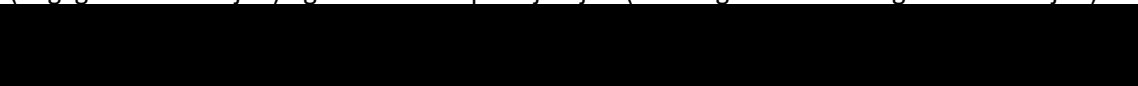
Buprenorfin implantat inngår i LIS 2013 LAR anskaffelse. Dersom metoden blir innført på møte i Beslutningsforum 13.12.2021, vil avtalepris gjelde fra 15.1.2022.

Informasjon om refusjon av buprenorfin (Sixmo) i andre land

Ingen relevant info

Oppsummering

Sixmo (buprenorfin implantat) administreres hver 6. måned. Behandlingen er begrenset til maksimalt to behandlingssykluser, tilsvarende ett år. Fra før er buprenorfin tilgjengelig som sublingvaltabletter (daglig administrasjon) og subkutan depotinjeksjon (ukentlig eller månedlig administrasjon).

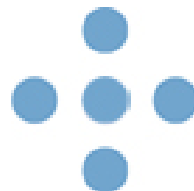


Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	25.10.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.10.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	8.11.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	10.11.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	17 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 172 – 2021 ID2019_127 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi

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_127 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.

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. Luspatercept (Reblozyl) innføres ikke til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.
2. Leverandøren har kun levert dokumentasjon på deler av indikasjonen. Dokumentasjonen som er levert viser at prisen er altfor høy i forhold til dokumentert effekt, og prisen må reduseres betydelig for at prioriteringskriteriene skal kunne innfris.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_127 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 03.12.2021

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_127 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at luspatercept (Reblozyl) ikke innføres til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.

Leverandøren har kun levert dokumentasjon på deler av indikasjonen. Dokumentasjonen som er levert viser at prisen er altfor høy i forhold til dokumentert effekt, og prisen må reduseres betydelig for at prioriteringskriteriene skal kunne innfris.

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

Bestillerforum bestilte i sak 009-2020, den 27.01.2020, en hurtig metodevurdering ved Statens legemiddelverk med en kostnad-nyttevurdering for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi (ID2019_127).

Celgene, ansvarlig firma for luspatercept (Reblozyl), har levert dokumentasjon på kun deler av bestillingen som ble gjort av Bestillerforum 27.01.2020. Celgene har levert dokumentasjon kun for Reblozyl til behandling av anemi hos transfusjons-avhengige voksne som lider av betatalassemi, men har ikke levert dokumentasjon for pasienter med myelodysplastiske syndromer i henhold til bestillingsordlyden.

Legemiddelverket har derfor ikke gjennomført en metodevurdering, men har gjort en foreløpig vurdering basert på den innsendte dokumentasjonen for behandling ved betatalassemi.

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Legemiddelverket anser at det er åpenbart at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt for den delen av bestillingen som er innlevert. Saken fremmes derfor til beslutning.

Legemiddelverkets midlertidige vurdering er oversendt Celgene med frist for tilbakemelding den 14.05.2021. Celgene har ikke besvart Legemiddelverkets henvendelse.

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

Fra metodevarsel og Legemiddelverkets vurdering

Om sykdommen

Myelodysplastiske syndromer er en heterogen gruppe av maligne stamcellesykdommer. Tilstandene karakteriseres av dysplastisk og ineffektiv produksjon av blodceller som fører til perifer cytopeni (anemi og/eller trombocytopeni og/eller granulocytopeni) og økt risiko for utvikling til akutt myelogen leukemi (AML). Sykdommen påvises årlig hos 4 – 5 per 100 000 personer. Forekomsten er økende med alder. Median alder ved diagnose er om lag 73 år.

Talassemi er en heterogen gruppe med arvelige anemier som fører til feil i produksjonen av globinkjedene som normalt inngår i hemoglobin. Hemoglobin består av to globinkjeder (alfa- og betaglobulin) med en jernholdig hemgruppe i hver kjede. Sykdommen klassifiseres etter hvilken kjede som er nedsatt eller fraværende. Pasienter med betatalassemi har mutasjon i genet for betaglobin og redusert syntese av normale betakjeder. Dette fører til nedsatt mengde funksjonelt hemoglobin og anemi av varierende alvorlighetsgrad. Pasienter med betatalasemia major utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner. Mildere forløp av sykdommen kalles intermediær, mens pasienter med betatalasemia minor har lett eller moderat anemi og ingen andre symptomer. Det antas at 80-90 millioner mennesker i verden bærer på en kopi av sykdomsgenet for betalassemi og at om lag 15 millioner av disse er rammet av klinisk symptomgivende talassemi. Betatalassemi rammer gjerne befolkningen rundt Middelhavet, i Midtøsten og i deler av Asia. I Norge er betatalassemi en sjelden tilstand, og den forekommer nesten utelukkende hos personer med opphav i de nevnte geografiske områder. Antall tilfeller i Norge vil påvirkes av innvandring fra høyprevalente områder. I EU er det estimert at om lag 1:10 000 personer er rammet

Både pasienter med myelodysplastiske syndromer og betatalassemi kan utvikle behandlingstrenende anemi.

Behandling med luspatercept (Reblozyl)

Reblozyl (luspatercept) fikk markedsføringstillatelse 25.06.2020.

Indikasjoner:

1. Reblozyl er indisert for behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi på grunn av svært lav, lav og middels risiko myelodysplastiske syndromer (MDS) med ringsideroblaster, som har hatt en utilfredsstillende respons til, eller ikke er kvalifisert for erytropoietinbasert behandling.

Celgene har ikke levert dokumentasjon for denne indikasjonen og tilstanden omtales ikke videre i dette dokumentet.

2. Reblozyl er indisert for behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi.

Celgene har levert dokumentasjon for denne indikasjonen, og det er denne indikasjonen som omtales videre i denne saken.

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas at om lag 50 pasienter med betatalassemi kan være aktuell for behandling med luspatercept årlig.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorligheten av betatalassemi er høy. Det er estimert i en tidligere metodevurdering for en lignende populasjon til å være et absolutt prognosetap på mellom 20 og 24 kvalitetsjusterte leveår (QALY). I denne beregningen var imidlertid ikke pasienter med den mer alvorlige $\beta 0/\beta 0$ genotypen inkludert. Celgene har estimert et absolutt prognosetap på 35,8 QALYs for populasjonen denne behandlingen gjelder. Ettersom aktuell pasientpopulasjon omfatter om lag 50 pasienter og alvorligheten er høy, argumenterer Celgene for at behandlingen er omfattet av smågruppeordningen.

Følgende tre kriterier må være oppfylt for å vurderes innenfor smågruppeordningen:

1. Forekomsten av tilstanden som metoden skal brukes mot er mindre enn om lag 1 pasient per 100 000 innbyggere per metode på verdensbasis, eller mindre enn om lag 50 pasienter i Norge for alle indikasjoner som omfattes av behandlingen/metoden.
2. Absolutt prognosetap må være høyere enn 30 tapte gode leveår (QALYs).
3. Helsegevinsten ved behandlingen må være større enn 2 vunne QALYs.

Kriterium 1: Ettersom pasientgruppen med betatalassemi allerede utgjør om lag 50, vil pasientgruppen med myelodysplastiske syndromer sannsynligvis føre til at antall pasienter for smågruppeordningen overskrides.

Kriterium 3: Den estimerte QALY-gevinsten for pasienter som får Reblocyl sammenlignet med standardbehandling er 0,85 og dermed under de 2 QALYs som kreves for å oppfylle den tredje betingelsen i smågruppeordningen.

Statens Legemiddelverk mener derfor at behandlingen ikke er omfattet av smågruppeordningen, på grunn av for lav forventet nytte og for stor pasientpopulasjon.

Effektdokumentasjon

Effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen bygger på fase III-studien BELIEVE ((ACE-536-B-THAL-001), som er en dobbelblindet, randomisert (2:1), placebokontrollert multisenterstudie hos voksne pasienter med betatalassemi som krever regelmessige blodtransfusjoner. Hovedmålet med studien er å bestemme andelen pasienter behandlet med luspatercept i kombinasjon med best supportive care (BSC) (N = 224) versus placebo i kombinasjon med BSC (N = 112) som oppnår erythroid respons.

Det primære endepunktet var prosentandelen "respondere", definert som personer som oppnådde reduksjon på $\geq 33\%$ i behov for transfusjon av røde blodceller (RBC) fra baseline til uke 13-24. 21,4 % av pasientene i luspaterceptgruppen (48/224) oppnådde dette, mot 4,5 % (5/112) i placebogruppen.

Helseøkonomi og budsjettkonsekvenser

I innlevert dokumentasjon har Celgene presentert et basecase, der IKER er beregnet til i overkant av 1,5 millioner NOK. Basecase er ikke nærmere vurdert eller validert av Legemiddelverket. Celgene har i den innsendte dokumentasjonen også foreslått en rabatt på luspatercept. Til tross for en tilbudt rabatt for luspatercept, er det fremdeles åpenbart at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt.

Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett basert på populasjonen i innlevert dokumentasjon (50 pasienter) vil være om lag [REDACTED] med tilbudt rabatt.

Legemiddelverket påpeker at det er stor usikkerhet forbundet med Celgenes valgte nyttevekter som er hentet fra flere kilder. Denne usikkerheten kommer også frem i Celgenes egen sensitivitetsanalyse. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) skriver følgende i Reblozyls assessment report: *«The relevance of the achieved reduction in transfusion units/hospital visits for the quality of life of individual patients is not easy to interpret since the studied population indicated a good quality of life at baseline (which was not improved by luspatercept treatment) despite the need for frequent transfusions.»* Bruk av eksterne kilder (og muligens cherry-picking) for disse nyttevektene vil kunne påvirke IKER i stor grad.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Legemiddelverket har gjort en overordnet vurdering av innsendt dokumentasjon og tilbudt pris, og anser i dette tilfellet at det er åpenbart at ressursbruken ikke står i et akseptabelt forhold til nytten ut fra Celgene sitt eget basecase, og at prioriteringskriteriene dermed ikke er innfridd.

Det anbefales derfor på bakgrunn av den overordnede vurderingen og beslutte at behandlingen ikke skal innføres. Saken kan bestilles på nytt når legemiddelkostnadene er senket vesentlig slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

Fagdirektørene anbefaler at luspatercept (Reblozyl) ikke innføres til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.

Leverandøren har kun levert dokumentasjon på deler av indikasjonen. Dokumentasjonen som er levert viser at prisen er altfor høy i forhold til dokumentert effekt, og prisen må reduseres betydelig for at prioriteringskriteriene skal kunne innfris.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_127_luspatercept_Reblozyl_til%20behandling%20av%20anemi%20ved%20myelodysplastiske%20syndromer%20og%20betatalassemi_i_metodevurdering_offentlig%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/Konst. fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo, 24.11.2021

Sak til beslutning: **ID2019_127 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi**

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_127 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 24.11.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold

Spesialrådgiver

NYE METODER

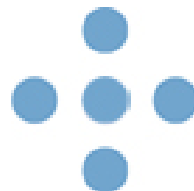
Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2019_127 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.11.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27.01.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	25.06.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19.12.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12.01.2021
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	07.04.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	24.05.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	132 dager hvorav 42 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 90 dager.
Metodevurdering mottatt av sekretariatet	19.11.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	24.11.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	13.12.2021



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 173 – 2021 ID2019_013 Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastro-øsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert 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 ID2019_013 Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastro-øsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom.

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. Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) innføres ikke til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom
2. Prisen er for høy sett opp mot den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen, og prioriteringskriteriene er dermed ikke oppfylt.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_013 Trifluridin/tipiracil (Lonsurf)* til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastro-øsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 03.12.2021

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_013 Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at trifluridin/tipiracil (Lonsurf) ikke innføres til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom

Prisen er for høy sett opp mot den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen, og prioriteringskriteriene er dermed ikke oppfylt.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering.

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lonsurf i henhold til bestilling *ID2019_013 Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Les Laboratoires Servier (heretter kalt Servier).

Sykehusinnkjøp HF har utarbeidet prisnotat i henhold til bestilling.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Magekreft er en ondartet svulst i magesekken. Adenokarsinom står for 95 % av tilfellene. Sykdommen gir som regel få symptomer i tidlig fase, noe som gjør at diagnosen ofte stilles sent. På diagnose-tidspunktet er omtrent 15 % av svulstene lokalisert til ventrikkelveggen, ca. 25 % består av lymfeknute-metastaser og rundt 30 % har fjernmetastaser. Overlevelse er sterkt relatert til sykdomsstadium. Fem års overlevelse for lokalisert sykdom var i perioden 2015-2019 på over 75 %, mens kun ca. 3 % av pasientene med fjernspredning var i live etter 5 år. Kjente risikofaktorer for utvikling av magekreft er infeksjon med *Helicobacter pylori*, røyking, samt tidligere gjennomgått operasjon for magesår. Kosthold kan også være en medvirkende årsak.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, for denne populasjonen behandlet med beste støttebehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 14 og 16 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Kreft i magesekken er en forholdsvis sjelden kreftform i Norge. I henhold til Kreftregisterets statistikk, var det 440 pasienter som ble diagnostisert med kreft i magesekken i 2019. Av disse har i overkant av 30 % fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for tredje linjebehandling med Lonsurf hvert år i Norge.

Behandling med trifluridin/tipiracil (Lonsurf)

Indikasjon

Trifluridin/tipiracil som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, som tidligere er behandlet med minst to systemiske behandlingsregimer mot avansert sykdom.

Trifluridin/tipiracil til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler. Denne indikasjonen er ikke relevant for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke videre.

Virkningsmekanisme

Lonsurf består av en antineoplastisk tymidinbasert nukleosidanalogue, trifluridin, og en tymidinofosforylase (TPase)-hemmer, tipiracilhydroklorid. Etter opptak i kreftceller blir trifluridin fosforylert av tymidinkinase, videre metabolisert til et deoksyribonukleinsyre (DNA)-substrat og inkorporert i DNA, hvor det forebygger celledeling. Trifluridin nedbrytes imidlertid raskt av TPase og metaboliseres lett ved førstepassasjeeffekten etter oral administrasjon, og derfor er TPase-hemmeren tipiracilhydroklorid tilsatt.

Dosering

Dosen beregnes ut ifra kroppsoverflate. Den anbefalte startdosen av Lonsurf hos voksne er 35 mg/m² trifluridin gitt oralt to ganger daglig på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 i hver 28-dagers syklus, så lenge det observeres nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De mest alvorlige observerte bivirkningene er benmargshemming og gastrointestinal toksisitet.

De vanligste bivirkningene som medfører seponering av behandling, dosereduksjon, doseutsettelse eller doseavbrudd var nøytropeni, anemi, leukopeni, fatigue, trombocytopeni, kvalme og diaré.

Det henvises til preparatomtalen for Lonsurf for utfyllende informasjon.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Magekreft med fjernmetastaser er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er derfor palliativ. Det er vist overlevelsesgevinst ved cellegiftbehandling både i 1. og 2. linjebehandling sammenlignet med beste støttebehandling (BSC). I henhold til Nasjonalt handlingsprogram bør pasienter med metastaserende kreftsykdom som er i god allmenntilstand (ECOG 1 0-2) vurderes for cellegiftbehandling. Det finnes ikke et behandlingsregime som er å foretrekke framfor andre. Andrelinjebehandling anbefales hos pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-1), hvor flere enkeltstoffer og kombinasjoner har vist effekt på totaloverlevelse. Irinotecan- eller taksan-baserte regimer kan vurderes. Det er ikke etablert noe tredjelinjebehandling for metastaserende magekreft.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på data fra TAGS, en randomisert, dobbeltblindet og placebo-kontrollert fase III studie. TAGS inkluderte 507 pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, og som tidligere hadde mottatt minst to systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studien var 12,1 uker.

Studien viste en median totaloverlevelse (OS) på 5,7 måneder og 3,6 måneder for henholdsvis trifluridin/tipiracil og placebo i den fullstendige studiepopulasjonen (ITT-populasjonen). 72 % av pasientene i trifluridin / tipiracil-armen og 82 % av pasientene i placeboarmen var døde ved siste datakutt. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var på 2,0 måneder og 1,8 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og placebo. Effektdataene for overlevelse er modne og beheftet med lite usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert. Legemiddelverket mener at effekten av Lonsurf er godt dokumentert.

Pasientpopulasjonen inkludert i TAGS-studien skiller seg fra aktuell norsk pasientpopulasjon siden studiepopulasjonen hadde fått median 3 tidligere behandlinger, sammenlignet med to tidligere systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom som vil være tilfelle i norsk klinisk praksis. Servier har i slutfasen av denne metodevurderingen henvist til en subgruppeanalyse publisert 25. juni 2021, som viser at pasienter med to tidligere behandlingsregimer hadde en noe bedre overlevelse relativt til placebo sammenlignet med ITT-populasjonen i TAGS. Analysen viste at aktuell subpopulasjon hadde en median totaloverlevelse på 6,8 måneder og 3,2 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og placebo. Tilsvarende var median progresjonsfri overlevelse på 3,1 og 1,9 måneder. På bakgrunn av dette kan den estimerte nyttegevinsten av behandling med trifluridin/tipiracil basert på innsendt helseøkonomisk modell være noe underestimert. Det er likevel usikkert hvordan dette vil kunne påvirke IKER, siden dette også kan føre til endringer på kostnader knyttet til behandlingens lengde og håndtering av bivirkninger. Dataene må derfor tolkes med forsiktighet. Servier har ikke inkludert denne pasientpopulasjonen som en valgmulighet i innsendt modell. Legemiddelverket har derfor ikke kunnet utforske betydningen av resultatene fra denne subgruppeanalysen i en scenarioanalyse.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks. AUP uten mva.) er merkostnad for Lonsurf sammenlignet med beste støttebehandling 988 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på modne studiedata.

Resultater fra den helseøkonomiske modellen viser at behandling med Lonsurf gir en beskjeden gevinst for både leveår og kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Ekstrapolering av effektdata har likevel en stor betydning for IKER i denne metodevurderingen. Sensitivitetsanalyser viser at nyttevekter i helsetilstanden preprogresjon og behandlingsvarighet (ToT) betyr mest for modellresultatene.

Scenarioanalyser Legemiddelverket har utført viser at parametrisering for overlevelse samt kilde for nyttevekter, inklusive valg av konverteringsalgoritme, har stor innvirkning på modellresultatene.

Pristilbud

Les Laboratoires Servier har 12.11.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
57979	Lonsurf, tablett, 15/6,14mg, 20 stk	6 806,10	
158698	Lonsurf tablett, 15/6,14mg, 60 stk	20 345,70	
516182	Lonsurf, 20/8,19mg, 20 stk	9 062,70	
389330	Lonsurf, 20/8,19mg, 60 stk	27 115,50	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 35 mg/m²/ trifluridin gitt oralt to ganger daglig på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 i hver 28-dagers syklus i henhold til SPC, og med utgangspunkt i kroppsoverflate på 1,73 m². Årskostnaden for Lonsurf er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP. Legemiddelverket har i metodevurderingen kalkulert årskostnad etter behandlingsvarighet i TAGS-studien (der median behandlingsvarighet var 12,1 uker), denne er [REDACTED] NOK LIS-AUP inkl mva per pasient per år.

Kostnadseffektivitet

Med LIS AUP (uten mva.) er merkostnad for Lonsurf sammenlignet med beste støttebehandling [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	988 060 NOK/QALY
LIS pris mottatt 12.11.2021 uten mva	

Merkostnad per vunnet QALY (IKER) på [REDACTED] (basert på LIS-AUP eks. mva.), er over det som anses som kostnadseffektiv behandling, hensyntatt alvorlighet og usikkerhet. [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Lonsurf ved behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøso-fagealovergangen, vil være om lag 3 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) per år i år fem. Med LIS AUP (inkl. mva.) vil budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett være om lag [REDACTED] (inkl mva) per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Lonsurf er inkludert i LIS 2107 onkologianskaffelse, til tredjelinjebehandling eller senere behandling av metastaserende kolorektalkreft (tykktarm- og endetarmskreft), men er ikke rangert. Ved en eventuell beslutning om innføring i Beslutningsforum 13.12.2021, vil ny tilbudspris gjelde fra 15.01.2022.

Informasjon om refusjon av trifluridine/tipiracil (Lonsurf) i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke trifluridin/tipiracil til behandling af voksne patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom) efter mindst to tidligere behandlinger for fremskreden sygdom¹ (28.10.2021).

¹ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/trifluridin-tipiracil-lonsurf-gastrisk-kræft>

England (NICE/NHS): Trifluridine–tipiracil is not recommended, within its marketing authorisation, for treating metastatic gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults who have had 2 or more systemic treatment regimens² (27.1.2021).

Sverige: ingen informasjon om denne indikasjonsutvidelsen

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.

Kreft i magesekken er en forholdsvis sjelden kreftform i Norge, med om lag 400 tilfeller per år. Prognosen er avhengig av sykdomsstadium ved diagnosetidspunktet, og kun 3 % av pasientene med fjernspredning var i live etter 5 år. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) for denne populasjonen behandlet med beste støttebehandling, på mellom 14 og 16 QALYs. Det antas at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med Lonsurf hvert år i Norge.

Effektdokumentasjonen er basert på data fra TAGS, en randomisert, dobbeltblindet og placebo-kontrollert fase III studie. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var på 2,0 mnd. og 1,8 mnd. for henholdsvis trifluridin / tipiracil og placebo, mens median totaloverlevelse var på 5,7 måneder og 3,6 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og placebo i ITT-populasjonen. Effektdokumentasjonen for både PFS og OS bygger på modne data og er derfor beheftet med lite usikkerhet

Merkostnad per vunnet QALY (IKER) er beregnet til omlag [REDACTED] (basert på LIS-AUP eks. mva.), og er over det som anses som kostnadseffektiv behandling, hensyntatt alvorlighet.

Fagdirektørene anbefaler at trifluridin/tipiracil (Lonsurf) ikke innføres til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom.

Prisen er for høy sett opp mot den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen, og prioriteringskriteriene er dermed ikke oppfylt.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_013_trifluridin-tipiracil_Lonsurf_ved%20metastaserende%20magekreft,%20inkl.%20adenomkarsionom%20i%20ge-%20overgangen_%20subgruppe%20-%20HVMV%20-%20offentlig%20version.pdf

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta669/chapter/1-Recommendations>

NYE METODER

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

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

Oslo, 24.11.2021

Sak til beslutning: ID2019_013 Trifluridin / tipiracil (Lonsurf)

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_013 Trifluridin / tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsionom i gastroøsofagalovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 24.11.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_013 Lonsurf (trifluridin/tipiracil) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	22.01.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.02.2019 – 10.09.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	25.04.2016 – 03.09.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	05.02.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12.05.2020
Legemiddelverket bestilt ytterligere dokumentasjon	03.07.2020 – 03.12.2020 - 06.09.2021 - 29.09.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07.09.2020 – 01.06.2021 – 17.09.2021 – 08.10.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	29.10.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	535 dager hvorav 266 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 269 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	06.09.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	07.09.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	12.11.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.11.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	74 dager hvorav 67 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	19.11.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	24.11.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	13.12.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 18. november 2021

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

ID2019_013: trifluridine/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsinom i gastrosofagalovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets rapport av 29.10.2021. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av trifluridine/tipiracil i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale.

I metodevurderingen er behandling med trifluridine/tipiracil sammenlignet med beste støttebehandling (BSC).

Om lag 40 pasienter er aktuelle for behandling med trifluridine/tipiracil hvert år i Norge.

Pristilbud

Les Laboratoires Servier har 12.11.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
57979	Lonsurf, tablett, 15/6,14mg, 20 stk	6 806,10	
158698	Lonsurf tablett, 15/6,14mg, 60 stk	20 345,70	
516182	Lonsurf, 20/8,19mg, 20 stk	9 062,70	
389330	Lonsurf, 20/8,19mg, 60 stk	27 115,50	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 35 mg/m²/ trifluridin gitt oralt to ganger daglig på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 i hver 28-dagers syklus i henhold til SPC, og med utgangspunkt i kroppsoverflate på 1,73 m². Årskostnaden for Lonsurf er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP. Legemiddelverket har i metodevurderingen kalkulert årskostnad etter behandlingsvarighet i TAGS-studien (der median behandlingsvarighet var 12,1 uker), denne er [REDACTED] NOK LIS-AUP inkl mva per pasient per år, jfr e-post av 15.11.2021.



Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, Legemiddelverket har 15.11 oppdatert analysen med tilbudt LIS-pris.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	988 060 NOK/QALY
LIS pris mottatt 12.11.2021 uten mva	

I et scenario der kostnader til påfølgende behandling inkluderes, reduseres merkostnad per QALY med om lag 16 000 NOK.

Legemiddelverket har beregnet at metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, for denne populasjonen behandlet med beste støttebehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 14 og 16 QALYs.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, Legemiddelverket har 15.11 oppdatert analysen med tilbudt LIS-pris.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Om lag 3 millioner NOK
LIS pris mottatt 12.11.2021 inkl. mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Lonsurf er inkludert i LIS 2107 onkologianskaffelse, til tredjelinjebehandling eller senere behandling av metastaserende kolorektalkreft (tykktarm- og endetarmskreft), men er ikke rangert. Ved en eventuell beslutning om innføring i Beslutningsforum 13.12.2021, vil ny tilbudspris gjelde fra 15.1.2022.

Informasjon om refusjon av trifluridine/tipiracil (Lonsurf) i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke trifluridin/tipiracil til behandling af voksne patienter med metastatisk kræft i mavesæk og mavemund (adenokarcinom) efter mindst to tidligere behandlinger for fremskreden sygdom¹ (28.10.2021).

England (NICE/NHS): Trifluridine–tipiracil is not recommended, within its marketing authorisation, for treating metastatic gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults who have had 2 or more systemic treatment regimens² (27.1.2021).

Sverige: ingen informasjon om denne indikasjonsutvidelsen

Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av trifluridine/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom. [REDACTED]

¹ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/trifluridin-tipiracil-lonsurf-gastrisk-kræft>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta669/chapter/1-Recommendations>

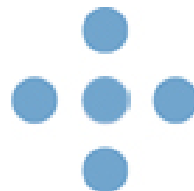


[REDACTED] Ved en eventuell beslutning om innføring i Beslutningsforum 13.12.2021, vil ny tilbudspris gjelde fra 15.1.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	6.9.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	7.9.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	12.11.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.11.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	74 dager hvorav 67 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 174 – 2021 ID2017_049 Lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon - Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2017_049 Lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon - Revurdering.

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. Lenalidomid innføres til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

4. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2017_049 Lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon - Revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 03.12.2021

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_049 Lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lenalidomid innføres til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

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

Skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Det vises til Legemiddelverkets [metodevurdering ID2017_049](#) datert 02.10.2018.

Det vises videre til følgende beslutning i [sak 147-2018](#) i Beslutningsforum den 17.12.2018:
Lenalidomid (Revlimid) innføres ikke til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

I forbindelse med at patentet på virkestoffet lenalidomid utløper, har Sykehusinnkjøp HF gjennomført åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid. På bakgrunn av den betydelige prisreduksjonen som følge av konkurransen, er det grunn til å revurdere beslutning om ikke å

innføre lenalidomid til vedlikeholdsbehandling voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

Revurderingen baseres på samme dokumentasjon som i sak 147-2018.

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

Fra metodevurderingen og sak 147-2018

Om sykdommen og behandling

Myelomatose er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. I 2020 ble det registrert 556 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 45 % av pasientene er < 70 år og cirka 10 % er mellom 60–65 år ved diagnositidspunktet. Færre enn 1 % er < 40 år.

Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene. Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på om lag 14 QALY.

Lenalidomid er et immunmodulerende legemiddel som kan benyttes som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling ved myelomatose. Finansieringsansvaret for lenalidomid ble overført fra folketrygden til spesialist-helsetjenesten i 2017. Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid var allerede tatt i bruk før metodevurderingen ble startet i 2017, og i forbindelse med metodevurderingen ble det anslått at omtrent 2/3 av alle aktuelle pasienter mottok behandling med lenalidomid.

For utfyllende informasjon vises det til preparatomtalen for lenalidomid.

Hos pasienter under 70 år er etablert primærbehandling ved myelomatose høydose kjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS), med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. Vedlikeholdsbehandling etter autolog stamcelletransplantasjon er definert som langtidsbehandling, gjerne over 2-3 år, med formål å opprettholde responsen som oppnås ved autolog stamcelletransplantasjon, og dermed forlenge tiden til første tilbakefall av sykdommen og forlenge overlevelse.

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen var basert på den randomiserte, dobbelblindete, fase III-studien CALGB, hvor vedlikeholdsbehandling med Revlimid ble sammenlignet med placebo. Studien dokumenterer en signifikant mereffekt ved bruk av lenalidomid i vedlikeholdsbehandling sammenlignet med placebo.

Merkostnad for Revlimid® sammenliknet med ingen behandling ved bruk av rabattert pris ble beregnet til [redacted] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). SLV antok at den totale årlige budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Revlimid til den aktuelle indikasjonen ville være om lag [redacted] NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på LIS-pris. Budsjettberegningene var usikre og forenklete.

Fagdirektørene vurderte at metoden synes å ha betydelig effekt, men at prisen var så høy at merkostnaden per kvalitetsjustert leveår lå høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, og at metoden derfor ikke skulle tas i bruk.

Nytt pristilbud gjeldende fra 01.03.2022

I LIS2234b, åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid, er det tilbudt følgende priser som vil gjelde fra 1.3.2022:

Leverandør	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
Sandoz	Lenalidomid kapsel 2,5mg, 21 stk	52 489,90	
Mylan	Lenalidomid kapsel 5mg, 21 stk	52 803,80	
Mylan	Lenalidomid kapsel 7,5mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 10mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 15mg, 21 stk	58 863,60	
Mylan	Lenalidomid kapsel 20mg, 21 stk	63 090,00	
Mylan	Lenalidomid kapsel 25mg, 21 stk	65 382,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 10 mg én gang daglig kontinuerlig (på dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser) gitt frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse i henhold til SPC.

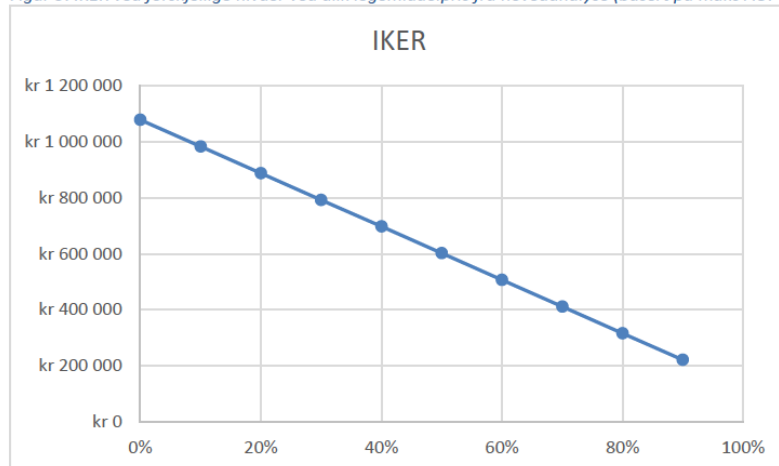
Til orientering var månedskostnad ved denne doseringen om lag [REDACTED] NOK ved forrige vurdering. Årskostnaden for lenalidomid er ved ny pris om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP i 28/28-scenario, til orientering var årskostnad for Revlimid ved forrige vurdering [REDACTED] i 28/28-scenario.

Kostnadseffektivitet

Det viser til figur 5, side 42, i Legemiddelverkets rapport som viser kostnad per QALY ved ulike prisnivåer, ved 90 % av legemiddelpris fra hovedanalysen (basert på maks AUP pris for lenalidomid) vil IKER være i overkant av 200 000 NOK.

Figur 5 viser kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:

Figur 5: IKER ved forskjellige nivåer ved ulik legemiddelpris fra hovedanalyse (basert på maks AUP pris for lenalidomid).



Den tilbudte prisen på lenalidomid tilsvarer [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Metodevurderingen av 2018 angir at om lag 135 pasienter er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon hvert år i Norge. Basert på maksimal AUP anslo Legemiddelverket at budsjettvirkningen ble 315 millioner NOK inkl. mva, det er

ikke gjort oppdaterte beregninger. Dersom man antar at 315 millioner er kostnad til lenalidomid, [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Lenalidomid anskaffes via åpen anbudskonkurranse. Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 1.3.2022.

Informasjon om refusjon av lenalidomid i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefaler vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som mulig standardbehandling til pasienter med knoglemarvskræft (myelomatose) efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. (25.9.2019)¹

England (NICE): Lenalidomide is recommended as maintenance treatment after an autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma in adults, only if (3.3.2021)²: the dosage schedule is 10 mg per day on days 1 to 21 of a 28-day cycle and the company provides lenalidomide according to the commercial arrangement.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Dette er en revurdering basert på ny pris på lenalidomid. Vurderingen baseres på samme dokumentasjonsgrunnlag som ved forrige vurdering. Det er i en anbudskonkurranse oppnådd over 90 % prisreduksjon for lenalidomid. Kostnad per QALY for lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon anses nå å være godt innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling.

Fagdirektørene anbefaler at lenalidomid innføres til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

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

Skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg revurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til metodevurderingsrapport [Lenalidomid Revlimid \(ID2017_49 - hurtig metodevurdering.pdf \(nyemetoder.no\)\)](#)

¹ https://medicnraadet.dk/media/cspi3j0e/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-lenalidomid-til-knoglemarvskr%C3%A6ft-vers-2-0_adlegacy.pdf

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta680/chapter/1-Recommendations>

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2017_049: Lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon - [Revurdering](#)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.02.2017
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	24.04.2017
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	17.08.2018
Tilbud om ny pris 04.03.2020 - Oppdatert prisnotat	07.04.2020
Beslutning i fagdirektørmøte	23.04.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n/a
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	02.10.2021 – utløp karenstid LIS2234b
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	17.11.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	47 dager
Nytt prisnotat mottatt av de regionale helseforetakene	18.11.2021
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder	13.12.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 17. november 2021

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

ID2017_049: Lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon

Bakgrunn

Vi viser til ID2017_049, metodevurdering fra Legemiddelverket av 2.10.2018¹.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 17.12.2018 om å ikke innføre lenalidomid (Revlimid®) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

Vi viser til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte (23.04.2020): Firmaet har gitt et pristilbud, men det er ikke grunnlag for å fremme saken for Beslutningsforum for nye metoder.

I forbindelse med at patentet på virkestoffet lenalidomid utløper, har Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler gjennomført åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid. På bakgrunn av den betydelige prisreduksjonen som følge av konkurransen, er det grunn for å revurdere beslutning om å ikke innføre lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

Pristilbud

I LIS2234b, åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid, er det tilbudt følgende priser som vil gjelde fra 1.3.2022:

¹ [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenalidomid_Revlimid%20\(ID2017_49%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenalidomid_Revlimid%20(ID2017_49%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)



Leverandør	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
Sandoz	Lenalidomid kapsel 2,5mg, 21 stk	52 489,90	
Mylan	Lenalidomid kapsel 5mg, 21 stk	52 803,80	
Mylan	Lenalidomid kapsel 7,5mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 10mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 15mg, 21 stk	58 863,60	
Mylan	Lenalidomid kapsel 20mg, 21 stk	63 090,00	
Mylan	Lenalidomid kapsel 25mg, 21 stk	65 382,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 10 mg én gang daglig kontinuerlig (på dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser) gitt frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse i henhold til SPC. Til orientering var månedskostnad ved denne doseringen om lag [REDACTED] NOK ved forrige vurdering. Årskostnaden for lenalidomid er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP i 28/28-scenario, til orientering var årskostnad for Revlimid ved forrige vurdering [REDACTED] i 28/28-scenario.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til figur 5 i Legemiddelverkets rapport som viser kostnad per QALY ved ulike prisnivåer, ved 90% av legemiddelpris fra hovedanalysen (basert på maks AUP pris for lenalidomid) ser IKER ut til å være i overkant av 200 000 NOK. Prisnivå på lenalidomid tilsvarer nå om lag [REDACTED] sammenlignet med prisnivået i 2018.

Legemiddelverket har beregnet at myelomatose for denne populasjonen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Kostnad per QALY med den nye legemiddelprisen ligger dermed trolig godt innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling.

Budsjettkonsekvenser

Metodevurderingen av 2018 angir at om lag 135 pasienter er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med Revlimid etter gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon hvert år i Norge. Basert på maksimal AUP anslo Legemiddelverket at budsjettvirkningen blir 315 millioner NOK inkl. mva, det er ikke gjort oppdaterte beregninger. Dersom man antar at 315 millioner er kostnad til lenalidomid alene [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Lenalidomid anskaffes via åpen anbudskonkurranse. Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 1.3.2022.

Informasjon om refusjon av lenalidomid i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefaler vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som mulig standardbehandling til pasienter med knoglemarvskræft (myelomatose) efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. (25.9.2019²)

² https://medicinraadet.dk/media/cspi3j0e/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-lenalidomid-til-knoglemarvskr%C3%A6ft-vers-2-0_adlegacy.pdf



England (NICE): Lenalidomide is recommended as maintenance treatment after an autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma in adults, only if (3.3.2021³):

- the dosage schedule is 10 mg per day on days 1 to 21 of a 28-day cycle and
- the company provides lenalidomide according to the commercial arrangement.

Oppsummering

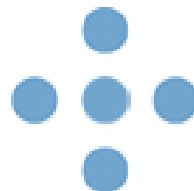
Sykehusinnkjøp HF har, etter varslet patentutløp, avholdt åpen anbudskonkurranse hvor det er oppnådd en rabatt på over 90% for lenalidomid. Dermed er kostnad per QALY for lenalidomid til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon nå trolig innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling. Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 1.3.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosesskarens		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n/a	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	2.10.2021	Utløp karenstid LIS2234b
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	17.11.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	47 dager	

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta680/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 175 – 2021 ID2017_050 Lenalidomid i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt - Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2017_050 Lenalidomid i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt - Revurdering.

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. Lenalidomid i kombinasjon med deksametason innføres til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.
2. Tidligere beslutning om vilkår for bruk av lenalidomid i kombinasjon med deksametason oppheves.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

4. Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.
5. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2017_050 Lenalidomid i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt - Revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 03.12.2021

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_050 Lenalidomid i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lenalidomid i kombinasjon med deksametason innføres til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

Tidligere beslutning om vilkår for bruk av lenalidomid i kombinasjon med deksametason oppheves.

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

Skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Det vises til Legemiddelverkets [metodevurdering ID2017_050](#) datert 28.6.2018.

Det vises videre til følgende beslutning i [sak 106-2018](#) i Beslutningsforum den 24.9.2018:

1. *Standardbehandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt, er kombinasjonsregimet bortezomib/melfalan/prednisolon.*

2. *Lenalidomid (Revlimid®) i kombinasjon med deksametason (Rd18) innføres kun til behandling av den aktuelle myelomatoseindikasjonen dersom pasienten ikke kan få standardbehandling med kombinasjonsregimet med bortezomib/melfalan/prednisolon.*

I forbindelse med at patentet på virkestoffet lenalidomid utløper, har Sykehusinnkjøp HF gjennomført åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid. På bakgrunn av den betydelige prisreduksjonen som følge av konkurransen, er det behov for å revurdere vilkåret om at lenalidomid i kombinasjon med deksametason (Rd18) til denne indikasjonen ikke skal brukes dersom pasienten kan få standardbehandling med bortezomib/melfalan/prednisolon.

Revurderingen baseres på samme dokumentasjon som i sak 106-2018.

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

Fra metodevurderingen og sak 106-2018

Om sykdommen og behandling

Myelomatose er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. I 2020 ble det registrert 556 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 45 % av pasientene er < 70 år og cirka 10 % er mellom 60–65 år ved diagnositidspunktet. Færre enn 1 % er < 40 år.

Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene.

Lenalidomid er et immunmodulerende legemiddel som kan benyttes som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling ved myelomatose. Indikasjonen for denne vurderingen er lenalidomid i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt. For utfyllende informasjon vises det til preparatomtalen for lenalidomid.

I følge norske behandlingsretningslinjer¹ er etablert primærbehandling hos pasienter under 65-70 år høydose kjemoterapi med stamcelletransplantasjon med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette, mens pasienter over 65-70 år ikke er aktuelle for dette og vil i henhold til retningslinjene behandles kun medikamentelt. Ifølge nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer ble det for disse pasientene anbefalt behandling med et av følgende to alternativer:

1. VMP - kombinasjonsregimet bortezomib/melfalan/prednisolon (tabletter og sykehusadministrert injeksjon). Gjentas hver 5. uke inntil platåfase.
2. Lenalidomid i kombinasjon med deksametason (tabletter). Gitt fram til progresjon men samtidig i maksimalt 18 måneder (Rd18).

I handlingsprogrammet ble disse to regimene anbefalt i 1. linje. Klinikere SLV var i kontakt med anslo at om lag 60 % av pasientene i første linje medisinsk sett kunne motta begge regimene. Det ble antatt at 230 pasienter var aktuelle for behandling i denne linjen.

Dokumentasjon av effekt

Metodevurderingen konsentrerer seg om de pasientene som basert på bivirkningsprofil og komorbiditet kan motta både Rd18 og VMP. SLV oppsummerte med at det var betydelige svakheter i evidensgrunnlaget i nettverksanalysene som var grunnlaget for å sammenligne VMP og Rd18, noe som svekker troverdigheten til analysen, og det kunne derfor ikke konkluderes hvorvidt Rd18 ga forlenget tid til progresjon og bedret totaloverlevelse sammenliknet med VMP.

¹ I Handlingsprogrammet revidert i 2020, er denne anbefalingen endret. VRd /Dara-MPV og er førstevalg og de to behandlingene som omtales i denne saken, er andrevalg. Se nærmere omtale på side 3.

Den økonomiske modellen fra firmaet baserte seg på et effektestimat som ga en signifikant mereffekt av Rd vs. VMP. Ettersom SLV vurderte at den samlede dokumentasjonen ikke viste effektforskjell mellom Rd18 og VMP, ble det ikke gjort en kost-nyttevurdering. Det ble kun gjort en sammenligning av kostnadene ved behandlingen.

Behandlingsregime	Årlig kostnad
Rd18	
VMP 9 sykluser	
VMP 14 sykluser	

Revidert Nasjonalt handlingsprogram

[Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, er revidert og oppdatert 27.05.2020.

Forkortelser:

Rd = lenalidomid + dexametasjon

VMP = MPV = melfalan + prednisolon + bortezomid

VRd = bortezomib + lenalidomid + deksametason

Dar-MPV = daratumumab + melfalan + prednisolon + bortezomid

Anbefalinger ved behandling av myelomatose er i nytt handlingsprogram endret for behandling av pasienter over 70 år:

Rd og MPV var inntil nylig førstevalgene hos pasienter som ikke tilbys HMAS. Begge har imidlertid vist dårligere resultater enn nye behandlinger (henholdsvis VRd og Dara-MPV) i randomiserte studier, og det er derfor disse som nå er førstevalgene. Mellom VRd og Dara[1]MPV er det usikkert hva som er best. Dara-MPV er foreløpig bare påvist å være bedre enn MPV når det gjelder PFS. Dette betyr at VRd har den beste dokumentasjonen, og at MPV fortsatt er et alternativ. Dog er nok ikke effekten av MPV bedre enn effekten av Rd, og VRd oppfattes som bedre enn begge. Dara-VMP og VRd er per 21.04.2019 under behandling i Beslutningsforum. VRd har imidlertid vært i bruk i flere år og må anses som førstevalget inntil vurderinger i beslutningsforum foreligger.

I egen sak i herværende møte vurderes VRd-behandling - ID2018_109 Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

Nytt pristilbud gjeldende fra 01.03.2021

I LIS2234b, åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid, er det tilbudt følgende priser som vil gjelde fra 1.3.2022:

Leverandør	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
Sandoz	Lenalidomid kapsel 2,5mg, 21 stk	52 489,90	
Mylan	Lenalidomid kapsel 5mg, 21 stk	52 803,80	
Mylan	Lenalidomid kapsel 7,5mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 10mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 15mg, 21 stk	58 863,60	

Mylan	Lenalidomid kapsel 20mg, 21 stk	63 090,00		
Mylan	Lenalidomid kapsel 25mg, 21 stk	65 382,00		

Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC: Lenalidomid 25 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose av deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28- dagers sykluser. Pasientene kan fortsette behandling med lenalidomid og deksametason frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse.

Til orientering er månedskostnad ved denne doseringen om lag 71 000 NOK ved maksimal AUP. Årskostnaden for lenalidomid er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP. Årskostnad for deksametason (Neofordex) er om lag [REDACTED] NOK (finansiert av Folketrygden).

Kostnader

Sykehusinnkjøp har beregnet kostnader til Rd18 med oppdaterte LIS-priser.

Behandlingsregime	Årlige legemiddelutgifter (NOK, LIS-AUP per 28.6.2018)	Årlige legemiddelutgifter, (NOK, LIS-AUP pr 1.3.2022)
Rd18	[REDACTED]	[REDACTED]
VMP 9 sykluser	[REDACTED]	[REDACTED]
VMP 13 sykluser	[REDACTED]	[REDACTED]

*Patentet for Velcade er utløpt, noe som resulterer i stor kostnadsreduksjon også for VMP behandlingsregimet

Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader til VMP kombinasjonsregimet bortezomib/melfalan/prednisolon (tabletter og sykehusadministrert injeksjon) med oppdaterte LIS-priser. Det er benyttet doseringsregime som angitt i handlingsprogrammet, som avviker noe fra SPC. Legemiddelkostnad for VMP 9 sykluser er med gjeldende LIS-priser [REDACTED] NOK, mens legemiddelkostnad for VMP 13 sykluser er [REDACTED] NOK med gjeldende LIS-priser. Kostnader knyttet til administrering av injeksjoner i sykehus er ikke medregnet.

Med de tilbudte prisene er kostnaden for behandling med Rd18 ved ubehandlet myelomatose hvor transplantasjon ikke er aktuelt, [REDACTED]. Dermed ligger kostnadene til Rd18 med stor sannsynlighet godt innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med kostnadene for kombinasjonsregimet bortezomib/melfalan/prednisolon (VMP) med ny LIS-pris.

Budsjettkonsekvenser

Det forventes ingen nevneverdige budsjettkonsekvenser av å fjerne vilkår knyttet til beslutning om innføring.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Lenalidomid anskaffes via åpen anbudskonkurranse. Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 01.03.2022.

Informasjon om refusjon av lenalidomid i andre land

Danmark: ingen informasjon, men LenDex er nevnt som standardbehandling i anbefalingen vedrørende lenalidomid i kombination med bortezomib og dexametason som mulig standardbehandling til tidligere ubehandlede pasienter med knoglemarvskræft der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (25.9.2019)²

² https://medicinraadet.dk/media/i3zheh11/medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-borlindex-til-knoglemarvskr%C3%A6ft-vers-1-0_adlegacy.pdf

England (NICE, 26.6.2019)³: Lenalidomide plus dexamethasone is recommended as an option for previously untreated multiple myeloma in adults who are not eligible for a stem cell transplant, only if: thalidomide is contraindicated (including for pre-existing conditions that it may aggravate) or the person cannot tolerate thalidomide, and the company provides lenalidomide according to the commercial arrangement.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Dette er en revurdering basert på ny pris på lenalidomid. Vurderingen baseres på samme dokumentasjonsgrunnlag som ved forrige vurdering. Det er i en anbudskonkurranse oppnådd over 90 % prisreduksjon for lenalidomid, dermed er [REDACTED] og vilkåret i beslutningen i sak 106-2018 om at innføring gjelder kun pasienter som ikke kan få bortezomib/melfalan/ prednisolon (VMP), kan tas bort.

Fagdirektørene anbefaler at lenalidomid (Lenalidomid) i kombinasjon med deksametason innføres til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

Tidligere beslutning om vilkår for bruk av lenalidomid i kombinasjon med deksametason oppheves.

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

Skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg revurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenalidomid_%20Revlimid%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/chapter/1-Recommendations>

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2017_050 Lenalidomid i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.04.2017
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	24.04.2017
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	24.09.2018
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n/a
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	02.10.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	17.11.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	47 dager
Prisnotat mottatt av de regionale helseforetakene	18.11.2021
Beslutning i Beslutningsforum	13.12.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 17. november 2021

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

ID2017_050: Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

Bakgrunn

Vi viser til ID2017_050, metodevurdering fra Legemiddelverket av 28.6.2018¹.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 24.9.2018 om å innføre lenalidomid (Revlimid®) i kombinasjon med deksametason (Rd18) til behandling av den aktuelle myelomatoseindikasjonen kun dersom pasienten ikke kan få standardbehandling med kombinasjonsregiment med bortezomib/melfalan/prednisolon.

Vilkåret om at innføring gjelder kun pasienter som ikke kan få bortezomib/melfalan/prednisolon (VMP) er knyttet til Legemiddelverkets vurdering om at det «ikke er vist at Rd18 har bedre effekt og sikkerhet enn VMP, og prisen for behandling med Rd18 i dag er betydelig høyere enn for behandling med VMP som komparator».

I forbindelse med at patentet på virkestoffet lenalidomid utløper, har Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler gjennomført åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid. På bakgrunn av den betydelige prisreduksjonen som følge av konkurransen, er det behov for å revurdere vilkåret om at lenalidomid i kombinasjon med deksametason (Rd18) til denne indikasjonen ikke skal brukes dersom pasienten kan få standardbehandling med bortezomib/melfalan/prednisolon.

Pristilbud

I LIS2234b, åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid, er det tilbudt følgende priser som vil gjelde fra 1.3.2022:

¹ https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenalidomid_%20Revlimid%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf



Leverandør	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
Sandoz	Lenalidomid kapsel 2,5mg, 21 stk	52 489,90	
Mylan	Lenalidomid kapsel 5mg, 21 stk	52 803,80	
Mylan	Lenalidomid kapsel 7,5mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 10mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 15mg, 21 stk	58 863,60	
Mylan	Lenalidomid kapsel 20mg, 21 stk	63 090,00	
Mylan	Lenalidomid kapsel 25mg, 21 stk	65 382,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC: Lenalidomid 25 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose av deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28- dagers sykluser. Pasientene kan fortsette behandling med lenalidomid og deksametason frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse.

Til orientering er månedskostnad ved denne doseringen om lag 71 000 NOK ved maksimal AUP.

Årskostnaden for lenalidomid er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP. Årskostnad for deksametason (Neofordex) er om lag [REDACTED] NOK (finansiert i Folketrygdordningen)

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport av 28.6.2018 «For den pasientgruppen som av medisinske årsaker kan motta både Rd18 og VMP, er det gjort beregninger av kostnader ved behandling med Rd18 vs. VMP. Ettersom det etter Legemiddelverkets vurdering ikke er vist at Rd18 har bedre effekt og sikkerhet enn VMP, og prisen for behandling med Rd18 i dag er betydelig høyere enn for behandling med VMP som komparator, er det lite trolig at behandling med lenalidomid er kostnadseffektiv.»

Vi viser til tabell 11 i Legemiddelverkets rapport hvor årlige legemiddelkostnader per pasient er beregnet med den gjeldende LIS-priser pr 28.6.2018 (med og uten administrasjonsutgifter). Ved forrige vurdering var kostnadene for Rd18 betydelig høyere enn VMP. Sykehusinnkjøp har beregnet kostnader til Rd18 med oppdaterte LIS-priser.

Behandlingsregime	Årlige legemiddelutgifter (NOK, LIS-AUP per 28.6.2018)	Årlige legemiddelutgifter, (NOK, LIS-AUP pr 1.3.2022)
Rd18	[REDACTED]	[REDACTED]
VMP 9 sykluser		*
VMP 13 sykluser		*

*Patentet for Velcade er utløpt, og det er lave priser for VMP behandlingsregime, kostnadene for VMP er ikke beregnet på nytt

Kostnaden for RD18 (LenDex) ved tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt, ligger trolig godt innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med kostnadene for kombinasjonsregimet bortezomib/melfalan/prednison (VMP) med ny LIS-pris.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser, Sykehusinnkjøp forventer ingen nevneverdige budsjettkonsekvenser av å fjerne vilkår knyttet til beslutning om innføring.



Metodevurderingen av 2018 angir at «Av 230 pasienter må om lag 40 % (92 pasienter) utfra medisinske årsaker behandles med enten Rd18 eller VMP eller ev. andre tilgjengelige alternativer i denne linjen. Disse pasientene må fremdeles få dette. For de resterende 138 pasientene vil det være mulig for legene å velge behandling, da disse pasientene er aktuelle for begge regimene.»

Betydning for fremtidig anskaffelse

Lenalidomid anskaffes via åpen anbudskonkurranse. Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 1.3.2022.

Informasjon om refusjon av lenalidomid i andre land

Danmark: ingen informasjon, men LenDex er nevnt som standardbehandling i anbefalingen vedrørende lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og dexamethason som mulig standardbehandling til tidligere ubehandlede pasienter med knoglemarvskræft der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (25.9.2019)²

England (NICE, 26.6.2019³): Lenalidomide plus dexamethasone is recommended as an option for previously untreated multiple myeloma in adults who are not eligible for a stem cell transplant, only if:

- thalidomide is contraindicated (including for pre-existing conditions that it may aggravate) or
- the person cannot tolerate thalidomide, and
- the company provides lenalidomide according to the commercial arrangement.

Oppsummering

Sykehusinnkjøp HF har, etter varslet patentutløp, avholdt åpen anbudskonkurranse hvor det er oppnådd en rabatt på over 90% for lenalidomid. Dermed ligger kostnaden for lenalidomid i kombinasjon med deksametason (LenDex) ved tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt, trolig innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med kostnadene for kombinasjonsregimet bortezomib/melfalan/prednison (VMP). Vilkåret som er knyttet til beslutning om innføring bør derfor revurderes. Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 1.3.2022.

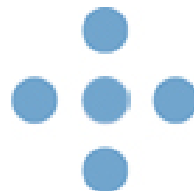
Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n/a	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	2.10.2021	Utløp karenstid LIS2234b
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	17.11.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	47 dager	

² https://medicinraadet.dk/media/i3zheh11/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-borlendex-til-knoglemarvskr%C3%A6ft-vers-1-0_adlegacy.pdf

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 176 – 2021 ID2018_109 Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt

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_109 Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

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. Lenalidomid innføres i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

4. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2018_109 Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 03.12.2021

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_109 Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lenalidomid innføres i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

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

Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.22, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Det vises til metodevarsel fra Legemiddelverket [LM 080 2018](#) sist oppdatert 15.10.2018¹.

Det vises også til bestilling av hurtig metodevurdering (ID2018_109) i Bestillerforum i [sak 180-18](#), den 19.11.2018, med justering av bestilling i [sak 108-20](#) den 22.06.2020.

1

[https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_109_Lenalidomid%20\(Revlimid\)%20til%20behandling%20av%20pasienter%20med%20tidligere%20ubehandlet%20myelomatose.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_109_Lenalidomid%20(Revlimid)%20til%20behandling%20av%20pasienter%20med%20tidligere%20ubehandlet%20myelomatose.pdf)

Det vises videre til [sak 222-2021](#) i Bestillerforum den 22.11.2021 hvor Bestillerforum besluttet følgende:

Oppdrag ID2018_109 endres til: et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

I forbindelse med at patentet på virkestoffet lenalidomid utløper, har Sykehusinnkjøp HF gjennomført åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid. På bakgrunn av den betydelige prisreduksjonen, er kostnadene ved behandling med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason (LenBorDex) tilstrekkelig lave slik at det ikke lenger anses å være nødvendig å gjøre analyser for å vurdere om kostnaden står i rimelig forhold til effekten.

Det legges til grunn av effekt og sikkerhet for behandlingen kan anses som tilstrekkelig vurdert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

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

Fra metodevarsel

Om sykdommen og behandling

Myelomatose er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. I 2020 ble det registrert 556 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 45 % av pasientene er < 70 år og cirka 10 % er mellom 60–65 år ved diagnosetidspunktet. Færre enn 1 % er < 40 år.

Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene.

Lenalidomid er et immunmodulerende legemiddel som kan benyttes som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling ved myelomatose. Indikasjonen for denne vurderingen er lenalidomid i kombinasjon med deksametason til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt. For utfyllende informasjon vises det til preparatomtalen for lenalidomid.

Nasjonalt handlingsprogram

Det vises til [Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist oppdatert 27.05.2020:

Forkortelser:

Rd = lenalidomid + dexametasjon

VMP = MPV = melfalan + prednisn + bortezomid

VRd = bortezomib + lenalidomid + deksametason

Dar-MPV = daratumumab + melfalan + prednisolon + bortezomid

Anbefalinger ved behandling av myelomatose:

Førstegangsbehandling ved myelomatose for pasienter under 70 år er høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. Veldig spreke pasienter med høy motivasjon > 70 år kan også vurderes for dette.

Pasienter over ca 70 år

Rd og MPV var inntil nylig førstevalgene hos pasienter som ikke tilbys HMAS. Begge har imidlertid vist dårligere resultater enn nye behandlinger (henholdsvis VRd og Dara-MPV) i randomiserte studier, og

det er derfor disse som nå er førstevalgene. Mellom VRd og Dara-MPV er det usikkert hva som er best. Dara-MPV er foreløpig bare påvist å være bedre enn MPV når det gjelder PFS. Dette betyr at VRd har den beste dokumentasjonen, og at MPV fortsatt er et alternativ. Dog er nok ikke effekten av MPV bedre enn effekten av Rd, og VRd oppfattes som bedre enn begge. Dara-VMP og VRd er per 21.04.2019 under behandling i Beslutningsforum. VRd har imidlertid vært i bruk i flere år og må anses som førstevalget inntil vurderinger i beslutningsforum foreligger.

Helseøkonomi

Pristilbud

I LIS2234b, åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid, er det tilbudt følgende priser som vil gjelde fra 1.3.2022:

Leverandør	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
Sandoz	Lenalidomid kapsel 2,5mg, 21 stk	52 489,90	
Mylan	Lenalidomid kapsel 5mg, 21 stk	52 803,80	
Mylan	Lenalidomid kapsel 7,5mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 10mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 15mg, 21 stk	58 863,60	
Mylan	Lenalidomid kapsel 20mg, 21 stk	63 090,00	
Mylan	Lenalidomid kapsel 25mg, 21 stk	65 382,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med LIS-AUP første år og [REDACTED] NOK med LIS-AUP påfølgende år. Månedskostnaden er beregnet med dosering 25 mg én gang daglig på dag 1–14 av hver 21-dagers syklus i 8 sykluser, deretter 25 mg én gang daglig på dag 1–21 av gjentatte 28-dagers sykluser i henhold til SPC. Behandling skal fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Årskostnad for lenalidomid er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP (første år og påfølgende år). De første 8 syklusene kombineres lenalidomid med bortezomib og deksametason, videre med deksametason. Kostnadene for bortezomib for pasient med 1,7 m² kroppsoverflate er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP for 8 sykluser. Årskostnad for deksametason (Neofordex) er om lag 8 057 NOK (finansiert av Folketrygden).

Kostnadseffektivitet

Nasjonalt handlingsprogram anbefaler VRd (Bortezomib, lenalidomid og deksametason) som førstelinjebehandling for pasienter over 70 år eller med betydelig komorbiditet.

Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader til de aktuelle kombinasjonsregimene med oppdaterte LIS-priser. Kostnader knyttet til sykehusadministrert injeksjon er ikke medregnet.

Behandlingsregime *	Årlige legemiddelutgifter, (NOK, LIS-AUP pr 1.3.2022)
Rd	
VMP 9 sykluser	
VMP 13 sykluser	
VRd år 1	
VRd påfølgende år	

Årskostnaden ved behandling med VRd er etter [REDACTED]

Kostnadene ved de aktuelle alternativene ligger nå, etter patentutløp for lenalidomid, i samme sjikt, og det er derfor ikke forventet nevneverdige budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring av Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

Lenalidomid anskaffes via åpen anbudskonkurranse. Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 1.3.2022.

Danmark: Medicinrådet anbefaler lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (BorLenDex) som mulig standardbehandling til tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (25.9.2019)¹²

England (NICE/NHS): NICE is unable to make a recommendation on lenalidomide (Revlimid) with bortezomib and dexamethasone for untreated multiple myeloma in adults because Celgene did not provide an evidence submission (25.9.2019³).

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

I følge Nasjonalt handlingsprogram har VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametason) vist bedre effekt enn VMP og Rd, som førstelinjebehandling for pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt, og VRd er nå førstevalg.

Fagdirektørene anbefaler at lenalidomid innføres i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

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

Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.22, da ny pris kan gielde fra denne datoen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgrebrev fra sekretariatet for Nye metoder
2. Logg prisnotat
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

² [Medicinrådets anbefaling vedr Lenalidomid i komb Bortezomib og Dexamethason - vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](http://medicinraadet.dk)

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta603/chapter/Advice>

NYE METODER

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

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

Oslo, 03.12.2021

Sak til beslutning: ID2018_109_Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_109_Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.12.2021 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2018_109 Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.10.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum	19.11.2018
Endring av oppdrag av Bestillerforum	22.11.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	02.10.2021 (utløp karenstid LIS2234b)
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.11.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	9 dager fra bestilling om metodevurdering ble endret.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	30.11.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	03.12.2021
Beslutning i Beslutningsforum	13.12.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 30 november 2021

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

ID2018_109: Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon

Bakgrunn

Vi viser til metodevarsel fra Legemiddelverket LM nr 080 2018 sist oppdatert 15.10.2018¹.

Vi viser til sak beslutning i Bestillerforum RHF 22.11.2021 hvor Bestillerforum RHF besluttet at oppdrag ID2018_109 endres til: et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

I forbindelse med at patentet på virkestoffet lenalidomid utløper, har Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler gjennomført åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid. På bakgrunn av den betydelige prisreduksjonen, er kostnadene ved behandling med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason (LenBorDex) tilstrekkelig lave slik at det ikke lenger er behov for å gjøre analyser for å vurdere om kostnad står i rimelig forhold til effekten.

Vi viser til preparatomtalen for lenalidomid (Revlimid)²:

Lenalidomid (Revlimid) har markedsføringstillatelse for blant annet kombinasjonsbehandling med deksametason, eller bortezomib og deksametason, eller melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

Vi viser til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist oppdatert 27.05.2020³:

¹

[https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_109_Lenalidomid%20\(Revlimid\)%20til%20behandling%20av%20pasienter%20med%20tidligere%20ubehandlet%20myelomatose.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_109_Lenalidomid%20(Revlimid)%20til%20behandling%20av%20pasienter%20med%20tidligere%20ubehandlet%20myelomatose.pdf)

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_no.pdf (per 11-11-2021)

³ <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/myelomatose/behandling>



Pasienter > ca 70 år

Rd og MPV var inntil nylig førstevalgene hos pasienter som ikke tilbys HMAS. Begge har imidlertid vist dårligere resultater enn nye behandlinger (henholdsvis VRd og Dara-MPV) i randomiserte studier, og det er derfor disse som nå er førstevalgene. Mellom VRd og Dara-MPV er det usikkert hva som er best. Dara-MPV er foreløpig bare påvist å være bedre enn MPV når det gjelder PFS. Dette betyr at VRd har den beste dokumentasjonen, og at MPV fortsatt er et alternativ. Dog er nok ikke effekten av MPV bedre enn effekten av Rd, og VRd oppfattes som bedre enn begge. Dara-MPV og VRd er per 21.04.2019 under behandling i Beslutningsforum. VRd har imidlertid vært i bruk i flere år og må anses som førstevalget inntil vurderinger i beslutningsforum foreligger.

Pristilbud

I LIS2234b, åpen anbudskonkurranse om levering av lenalidomid, er det tilbudt følgende priser som vil gjelde fra 1.3.2022:

Leverandør	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
Sandoz	Lenalidomid kapsel 2,5mg, 21 stk	52 489,90	
Mylan	Lenalidomid kapsel 5mg, 21 stk	52 803,80	
Mylan	Lenalidomid kapsel 7,5mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 10mg, 21 stk	55 970,30	
Mylan	Lenalidomid kapsel 15mg, 21 stk	58 863,60	
Mylan	Lenalidomid kapsel 20mg, 21 stk	63 090,00	
Mylan	Lenalidomid kapsel 25mg, 21 stk	65 382,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med LIS-AUP første år og [REDACTED] NOK med LIS-AUP påfølgende år. Månedskostnaden er beregnet med dosering 25 mg én gang daglig på dag 1–14 av hver 21-dagers syklus i 8 sykluser, deretter 25 mg én gang daglig på dag 1–21 av gjentatte 28-dagers sykluser i henhold til SPC. Behandling skal fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Årskostnad for lenalidomid er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP (første år og påfølgende år).

De første 8 syklusene kombineres lenalidomid med bortezomib og deksametason, videre med deksametason. Kostnadene for bortezomib for pasient med 1,7 m² kroppsoverflate er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP for 8 sykluser. Årskostnad for deksametason (Neofordex) er om lag 8 057 NOK (finansiert i Folketrygdordningen).

Kostnadseffektivitet

Fra metodevarselet fremkommer at dagens førstegangsbehandling for pasientene som ikke er aktuelle for høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), er kombinasjonsregime med MPV (melfalan, prednisolon og bortezomib) eller Rd (lenalidomid og deksametason (LenDex)).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 27.05.2020⁴, anbefaler VRd (Bortezomib, lenalidomid og deksametason) som førstelinjebehandling for pasienter over 70 år eller med betydelig komorbiditet.

Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader til de aktuelle kombinasjonsregimene med oppdaterte LIS-priser. Kostnader knyttet til sykehusadministrert injeksjon er ikke medregnet.

⁴ <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/myelomatose/anbefalinger>



Behandlingsregime	Årlige legemiddelutgifter, (NOK, LIS-AUP pr 1.3.2022)
Rd	
VMP 9 sykluser	
VMP 13 sykluser	
VRd år 1	
VRd påfølgende år	

Kostnaden ved behandling med VRd ligger etter

Budsjettkonsekvenser

I 2020 ble det registrert 556 nye tilfeller av myelomatose i Norge.

Kostnadene ved de aktuelle alternativene ligger nå, etter patentutløp for lenalidomid, i samme sjikt, og det er derfor ikke forventet nevneverdige budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring av Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Lenalidomid anskaffes via åpen anbudskonkurranse. Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 1.3.2022.

Informasjon om refusjon av lenalidomid i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefaler lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (BorLenDex) som mulig standardbehandling til tidligere ubehandlede pasienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (25.9.2019⁵)

England (NICE/NHS): NICE is unable to make a recommendation on lenalidomide (Revlimid) with bortezomib and dexamethasone for untreated multiple myeloma in adults because Celgene did not provide an evidence submission (25.9.2019⁶).

Oppsummering

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist oppdatert 27.05.2020, anbefaler VRd (Bortezomib, lenalidomid og deksametason) som førstelinjebehandling for pasienter over 70 år eller med betydelig komorbiditet. Sykehusinnkjøp HF har gjennomført en åpen anbudskonkurranse hvor det er oppnådd en rabatt på over 90 % for lenalidomid.

⁵ https://medicinraadet.dk/media/i3zheh11/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-borlendex-til-knoglemarvskr%C3%A6ft-vers-1-0_adlegacy.pdf

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta603/chapter/Advice>

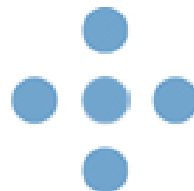


[REDACTED] Avtalene som vil gjelde på bakgrunn av LIS2234b trer i kraft 1.3.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til prisnotat	22.11.2021	Dato for bestillerforum (prisnotat)
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger		
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	2.10.2021	Utløp karenstid LIS2234b
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.11.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	9 dager fra bestilling om metodevurdering ble endret.	



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

**Sak 177 – 2021 ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes
behandling av mycosis fungoides-type kutan T-
cellelymfom hos voksne pasienter – Revurdering**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter – Revurdering.

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. Klormetin (Ledaga) innføres ikke for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.
2. Tilgjengelig dokumentasjon er mangelfull og viser ikke mereffekt av behandlingen, og prisen er høy.

Oslo, 06.12. 2021

Inger Cathrine Bryne

administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter – Revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 01.12.2021

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_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter – Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at klormetin (Ledaga) ikke innføres for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

Tilgjengelig dokumentasjonen er mangelfull og viser ikke mereffekt av behandlingen, og prisen er høy.

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

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 12.03.2021 fra Legemiddelverket med oppsummering av effekt, behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser av Ledaga i henhold til bestilling i *ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne*, og godkjent preparatomtale. Det vises også til prisnotat datert 24.03.2021 og til prisnotat datert 20.05.2021.

Beslutningsforum gjorde følgende beslutning i møte 26.04.2021 ([sak 040-2021](#)) og i møte 21.06.2021 ([sak 080-2021](#)):

Klormetin (Ledaga) innføres ikke for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

Tilgjengelig dokumentasjon er mangelfull, det er ikke vist mereffekt av Ledaga sammenliknet med annen behandling og prisen er høy.

Etter ytterligere forhandlinger har Recordati nå tilbudt ny pris som kan ligge til grunn for revurdering, og Sykehusinnkjøp har utarbeidet et nytt prisnotat datert 12.11.2021.

Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon siden beslutningene i sak 040_2021 og sak 080_2021.

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

Fra metodevurderingen og sak 040-2021/sak 080-2021

Om sykdommen

Mycosis fungoides (MF) er en sjelden form for lymfekreft i huden (kutant T-cellelymfom) forårsaket av T-lymfocytter. Typiske symptomer er kløende, flate, tynne, avgrensede forandringer i huden. En andel pasienter utvikler etter hvert svulster i huden, og spredning til lymfeknuter. MF oppstår omkring 60-års alder og har ofte et kronisk og langvarig forløp, og er derfor en sykdom mange dør med og ikke av. Prognosen til pasienter med MF er varierende og avhenger av sykdomsstadium. Sykdommen MF i stadium IA har normale leveutsikter. Prognosen er betydelige dårligere hos pasienter i utbredt fase.

Alvorlighet og prognosetap

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

Pasientgrunnlag i Norge

Det er estimert at om lag 48 pasienter er aktuelle for behandling med Ledaga hvert år i Norge.

Behandling med klormetin

Indikasjon

Preparatet er en gel-formulering med virkestoffet klormetin til utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter.

Virkningsmekanisme

Klormetin er et alkylende cytostatikum, en sennepsgassanalog, som virker ved å bindes til DNA og hemme DNA replikasjon. Som et resultat hemmer klormetin hurtigvoksende kreftceller.

Dosering

Et tynt lag av klormetin skal appliseres én gang daglig på berørte områder av huden. Behandling med klormetin bør stoppes ved enhver grad av sårdannelse eller blemmer på huden, moderat alvorlig eller alvorlig dermatitt (f.eks. markert rødhet i huden med ødem).

Bivirkninger

Bivirkninger som forekommer oftest ved bruk av klormetin er hudrelaterte og inkluderer dermatitt, kløe, hudinfeksjoner, sårdannelse og blemmer på huden, hyperpigmentering av huden og kutane overfølsomhetsreaksjoner.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger nasjonale og europeiske behandlingsretningslinjer for behandling av mycosis fungoides utgitt av Helsedirektoratet og European Society for Medical Oncology (ESMO).

Ved tidlige stadier av sykdommen anbefales lokale terapiformer som topikale steroider eller lysbehandling. I senere faser vil pasienter få systemisk behandling som inkluderer behandling med interferon- α eller beksaroten. I tillegg er ekstrakorporal fotoferease et alternativ. Behandling av mycosis fungoides fører sjelden til helbredelse, og behandlingsmålet er derfor å oppnå sykdomskontroll. Selv om behandlingen gir bedring, forventes tilbakefall etter noe tid. Mens behandling av tidlige stadier ofte initieres hos hudleger, vil behandling av utbredt sykdom i hovedsak være i regi av onkolog. Ledaga vil være et alternativ til annen lokal behandling.

Effektdokumentasjon

Komparator

I studien sammenlignes effekt og sikkerhet av Ledaga med en lignende formulering som også inneholder klormetin. Denne komparatoren er ikke representativ for behandling i norsk klinisk praksis.

Klormetin er et gammelt virkestoff, og en topikal behandling med dette legemiddelet fikk første gang MT for behandling av MF i Frankrike i 1949. Effektdokumentasjonen for Ledaga er basert på data fra to studier som sammenligner effekt og sikkerhet av Ledaga med en lignende formulering som også inneholder klormetin. Data fra den randomiserte, aktivt kontrollerte fase II-studien (studie 201) som inkluderte 260 pasienter med MF i stadium IA-IIA, er levert til metode-vurderingen. Studien viste at behandling med klormetin forbedret hudsymptomer (komplett respons: 14 %, partiell respons: 45 %) sammenlignet med baseline hos aktuell pasientpopulasjon.

En begrensning med innsendt klinisk dokumentasjon er valg av komparator i 201-studien. Klormetin 0,02 % salve er ikke klinisk relevant med tanke på behandling i norsk klinisk praksis, ettersom den ikke er tilgjengelig. Det har ikke vært mulig å vurdere relativ effekt sammenlignet med placebo eller andre aktuelle behandlinger i tidlige stadier av MF.

Legemiddelverkets vurdering

Klormetin er ikke en kurativ behandling, men har effekt i form av å bedre hudsymptomer, påvirke tid i remisjon og tid til ny behandling vil være av klinisk verdi hos pasienter som responderer på og tolerer behandlingen. Dette anses av klinikere Legemiddelverket har kontaktet som en betydelig fordel for aktuell pasientpopulasjon, siden mange pasienter opplever vanskelig håndterbare hudutslett og kraftig kløe i huden også i tidlige stadier av sykdommen.

Legemiddelverket vurderer at det er et biologisk rasjonale for at behandling med klormetin vil forbedre hudsymptomer hos pasienter med utbredt sykdom. Recordati har imidlertid ikke dokumentert mereffekt av behandlingen. Innsendt dokumentasjon er mangelfull og ikke egnet til å vise relativ effekt av klormetin sammenlignet med andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom. I tillegg er det knyttet usikkerhet til behandlingens lengde, legemiddelforbruk og frekvensen av rebehandling med klormetin, noe som kan ha en vesentlig betydning for legemiddelkostnad per pasient.

Legemiddelkostnader

Med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 39,3 uker (fra studie 201), ble legemiddel-kostnadene per pasient beregnet til 250 600 NOK basert på maks AUP inkl. mva. i sak 040-2021. I sak 080-2021 ble legemiddelkostnadene per pasient beregnet til [REDACTED]

Nytt pristilbud 01.11.2021

Recordati har 01.11.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
466667	160 mcg/g, 60 g gel	19 450,60	[REDACTED]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med LIS AUP inkl. mva. Månedskostnaden er beregnet med dosering 2,81 g/dag i henhold til metodevurderingen, basert på gjennomsnittsdosering beskrevet i studie 201. Årskostnaden for Ledaga blir om lag [REDACTED] LIS AUP inkl. mva. for et helt års behandling. Med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 39,3 uker (fra studie 201), blir legemiddelkostnad per pasient per år om lag [REDACTED] basert på LIS AUP inkl. mva.

Kostnadseffektivitet

Innsendt dokumentasjon er mangelfull og ikke egnet til å vise relativ effekt av klormetin sammenlignet med andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom. Det er uvisst om behandling med klormetin er kostnadseffektiv behandling.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at 48 pasienter vil være aktuelle for behandling med klormetin i det femte budsjettåret. Sykehusinnkjøp estimerer at å behandle aktuelle pasienter med klormetin (Ledaga) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [redacted] (LIS AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret, avhengig av behandlingens lengde er 39,3 uker eller 12 mnd.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom klormetin besluttet innført på møte i Beslutningsforum 13.12.2021, kan Ledaga forskrives fra 15. januar 2021, da prisen kan gjelde fra denne dato. Det eksisterer per i dag ingen konkurranse som omfatter legemidler innenfor dette bruksområdet.

Informasjon om refusjon av klormetin (Ledaga) i andre land

Sverige: Ledaga har ikke subvention.

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20150530000019>

Danmark: Under vurdering (Medisinrådet venter på nye data fra selskapet).

<https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/chlormethin-ledaga-kutant-t-cellelymfom>

England (NICE): Innført 18. august 2021 knyttet til innkjøpsavtale

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10481>

Oppdatert: Skottland: Ledaga er besluttet innført i hht. en egen avtale (Patient Access Scheme eller konfidensiell rabatt). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/chlormethine-hydrochloride-ledaga-full-smc2318/>

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.

Mycosis fungoides er en sjelden form for lymfekreft i huden (kutant T-cellelymfom) forårsaket av T-lymfocytter. Mycosis fungoides oppstår omkring 60-års alder og har ofte et kronisk og langvarig forløp, og er derfor en sykdom mange dør med og ikke av.

Dette er en revurdering basert på et nytt pristilbud. Det er ikke tilkommet ytterligere dokumentasjon på relativ effekt siden behandling i sak 040-2021 og 080-2021.

Det er ikke kjent om behandling med klormetin er mer effektiv enn andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom eller om klormetin ved MF-type kutant T-cellelymfom er kostnadseffektiv behandling. Kostnadseffektivitet er ikke berenget.

Med nytt pristilbud er årskostnaden for Ledaga beregnet til om lag [redacted] LIS AUP inkl. mva. for et helt års behandling og om lag [redacted] med LIS AUP inkl. mva. gitt 39,3 ukers behandlingsvarighet. Med 48 behandlede pasienter årlig gir dette budsjettkonsekvenser på om lag [redacted]

Fagdirektørene anbefaler at klormetin (Ledaga) ikke innføres for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

Tilgjengelig dokumentasjonen er mangelfull og viser ikke mereffekt av behandlingen, og prisen er høy.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg nytt prisnotat
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, 20.05.2021
3. Lenke til [sak 040-2021](#) og [080-2021](#)
4. Lenke til rapport
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_096_Klormetin_Ledaga_MF%20type%20CTCL_%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig.pdf

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter – Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.09.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.10.2018
Beslutning første gang i Beslutningsforum	26.04.2021
Beslutning andre gang i Beslutningsforum	21.06.2021
Nytt pristilbud 01.11.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	01.11.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	12.11.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	12 dager.
Nytt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF mottatt av sekretariatet	12.11.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	n.a.
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	13.12.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fung. fagdirektør Lars Eikvar
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 12. november 2021

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

ID2018_096: Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter – nytt pristilbud

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 12.03.2021 fra Legemiddelverket med oppsummering av effekt, behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser av Ledaga i henhold til bestilling i ID2018_096 og godkjent preparatomtale. Ledaga er en gelformulering til bruk på huden, som inneholder sennepsgassanalogen klormetin.

Det vises også til prisnotat datert 24.03.2021 og til prisnotat datert 20.05.2021.

Beslutningsforum besluttet følgende på møtene 26.04.2021, og 21.06.2021:

- Klormetin (Ledaga) innføres ikke for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.
- Tilgjengelig dokumentasjon er mangelfull, det er ikke vist mereeffekt av Ledaga sammenliknet med annen behandling og prisen er høy.

Etter ytterligere forhandlinger har Recordati nå tilbudt en pris som kan ligge til grunn for ny vurdering.

Det er ingen endring i dokumentasjonsgrunnlaget. Ifølge metodevurderingen er klormetin «ikke en kurativ behandling, men effekt i form av å bedre hudsymptomer, påvirke tid i remisjon og tid til ny behandling vil være av klinisk verdi hos pasienter som responderer på og tolerer behandlingen. Dette anses av klinikere Legemiddelverket har kontaktet som en betydelig fordel for aktuell pasientpopulasjon, siden mange pasienter opplever vanskelig håndterbare hudutslett og kraftig kløe i huden også i tidlige stadier av sykdommen.»

Om lag 48 pasienter er aktuelle for behandling med Ledaga hvert år i Norge.

Pristilbud

Recordati har 01.11.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:



Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
466667	160 mcg/g, 60 g gel	19 450,60	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med LIS AUP inkl. mva. Månedskostnaden er beregnet med dosering 2,81 g/dag i henhold til metodevurderingen, basert på gjennomsnittsdosering beskrevet for studie 201. Årskostnaden for Ledaga blir om lag [REDACTED] LIS AUP inkl. mva. for et helt års behandling. Selv om Legemiddelverket vurderer at studie 201 er av noe kort varighet, og ikke fanger opp pasienter som vil kunne behandles over en lengre tidsperiode, velger Legemiddelverket å beregne legemiddelkostnad basert på gjennomsnittlig behandlingstid hentet fra studie 201. Med gjennomsnittlig behandlingstid på 39,3 uker (fra studie 201), blir legemiddelkostnad per pasient per år om lag [REDACTED] basert på LIS AUP inkl. mva.

Kostnadseffektivitet

Det er uvisst om behandling med klormetin er kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket vurderer at det er biologisk rasjonale for at behandling med klormetin vil forbedre hudsymptomer hos pasienter med utbredt sykdom. Leverandøren har imidlertid ikke lagt fram dokumentasjon som viser mer effekt av behandlingen sammenlignet med andre behandlingstilvalg ved tidlig sykdom. Etablering av relativ effekt vs. placebo eller mot andre behandlingstilvalg har ikke vært mulig. I tillegg er det knyttet usikkerhet til behandlingstid, legemiddelforbruk og frekvensen av re-behandling med klormetin, noe som kan ha en vesentlig betydning for legemiddelkostnad per pasient.

Legemiddelverket vurderer at behandling med klormetin vil kunne forskyve, men ikke fortrekke, annen behandling.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at 48 pasienter vil være aktuelle for behandling med klormetin i det femte budsjettåret. Sykehusinnkjøp estimerer at å behandle aktuelle pasienter med klormetin (Ledaga) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [REDACTED] (LIS AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret, avhengig av behandlingstiden er 39,3 uker eller 12 mnd.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom klormetin besluttet innført på møte i Beslutningsforum 13.12.2021, kan Ledaga forskrives fra 15. januar 2021, da prisen kan gjelde fra denne dato. Det eksisterer per i dag ingen konkurranse som omfatter legemidler innenfor dette bruksområdet.

Informasjon om refusjon av klormetin (Ledaga) i andre land

Sverige: Ledaga har ikke subvention.

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20150530000019>

Danmark: Under vurdering (Medisinrådet venter på endelig søknad fra selskapet).

<https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/chlormethin-ledaga-kutant-t-cellelymfom>

England (NICE): Metodevurdering av chlormethine pågår. Forventet ferdig 18. august 2021.

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10481>

Oppdatert: Skottland: Ledaga er besluttet innført i hht. en egen avtale (Patient Access Scheme eller konfidensiell rabatt). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/chlormethine-hydrochloride-ledaga-full-smc2318/>



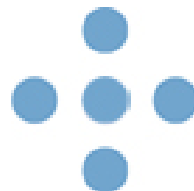
Oppsummering

Det er ikke kjent om behandling med klormetin er mer effektiv enn andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom eller om klormetin ved MF-type kutant T-cellelymfom er kostnadseffektiv behandling. Det antas at årskostnaden for Ledaga blir om lag [REDACTED] LIS AUP inkl. mva. for et helt års behandling og om lag [REDACTED] med LIS AUP inkl. mva. gitt 39,3 ukers behandlingsvarighet. Med 48 behandlede pasienter årlig gir dette budsjettkonsekvenser på om lag [REDACTED].

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n/a	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	01.11.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	12.11.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	12 dager.	



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 178-2021 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 1. desember 2021. 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 1. desember 2021 tas til orientering.

Oslo, 6. desember 2021

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

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

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Sykdomsområde	Kostnad per QALY, listepris	Dato for beslutning	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000		Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill		Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000		Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000		Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill		Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000		Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000		Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)		Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA		Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000		Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill		Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill		Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000		Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill		Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
Ferdigstilt 2015							
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000		Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000		Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000		Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000		Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA		Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000		Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000		Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000		Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000		Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakreft 1. linje	810 000		Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000		Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000		Ja
Ferdigstilt 2016							
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja

	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA		Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill		Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000		Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000		Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA		Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill		Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA		Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill		Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill		Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir		Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill		Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA		Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA		Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Epclusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000		Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA		Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill		Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA		Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	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	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866		Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940		Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA		Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000		Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA		Ja

	ID2015_053/ID2016_098	Yervoy+Opdivo komb.	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	Karfizomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000		Ja
	ID2016_021	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000		Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000		Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000		Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA		Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000		Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose			Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje			Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal 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	Bezlotoxumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)		Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA		Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869		ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000		ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?		ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK		ja
Ferdigstilt 2018							
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA		ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000		ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linje"	874 018		ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**		nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*		ja

	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**		ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*		ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*		Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*		Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000		nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA		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	Penthrox	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/tenofovir-alafenamid	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	22.03.2021	JA
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*		nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000		nei
Ferdigstilt 2019							
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner		nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*		ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na		ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh			ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*		ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*		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	vonicoq alfa	Von Willebrands sykdom	na		ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfater	> 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 (mITT pop)		nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)		nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na		Nei, på grunn av pris
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer	brystkreft	na		ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000		ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA		ja
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na		ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*		ja

	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na		ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na		nei
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na		nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na		ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na		ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000		ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000		ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na		ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na		ja
	ID2018_090	palbociclib	Ibrance	ca mammae	1 300 000		ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na		nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000		ja
	ID2018_059 oppdater	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	2 700 000		ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na		ja
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)			nei
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000		ja
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	14.12.2020	JA
	ID2018_040	Empliciti	elotuzumab	myelomatose	na		nei
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	arvoverført angioødem	na*	21.06.2021	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	2 374 253	Ny beslutning 26.04.2021	nei
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytopenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner		Nei
Ferdigstilt 2020							
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne			ja
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na		ja
	ID2019_002	Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000		ja

	ID2019_051	Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**		ja
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overieepitel eggleder peretonea	400 000		Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na		Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacافتor og ivacافتor	Cystisk fibrose	8,4 millioner og 7 millioner*	18.01.2021	Nei
	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000		ikke besluttet ennå
	ID2017_070	Xgeva	denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na		Ja
	ID2018_023	Lynparza	olaparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	Na		Ja
	ID2019_107	Zejula	niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner		Ja
	ID2017_031	Xermelo	telostriostat	Til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	21.sep.20	Nei- 21/9 -2020
	ID2013_033	Jakavi	ruxolitinib	Til behandling av myelofibrose	750 000	Nei i juni 2020, Ja sept.2020	Ja
	ID2019_060	Vivitrol	naltrekson depotinjeksjoner	Til bruk i LAR	Na		ikke besluttet ennå
	ID2019_098	Rinvoq	upadacitinib	Til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.	Na		Ja
	ID2017_034	Nerlynx	neratinib	Til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.	740 000		nei
	ID2018_014	Erleada	apalutamid	kastrasjonresistent ikke metastatisk prostatakreft	611 000		Ja
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000		Ja
	ID2018_100	Palynsiq	pegvalias	Føllingssykdom	Na	31.05.2021	NEI
	ID2019_120	Cosentyx	sekukinumab	Ikke radiografisk aksial spondylitt	Na	21.sep.20	Ja
	ID2019_065	Bavencio/Inlyta	avelumab/aksitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	1,4 mill		Nei
	ID2019_046	Zynteglo	(autologe CD34+-celler som uttrykker βA-T87Q-globin genet	Behandling av transfusjonsavhengig β-talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har β0/β0 genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA-kompatibel donor tilgjengelig.	Na	23.11.2020	Nei
	ID2020_051	Lokelma	natriumzirkonium-syklosilikat	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2019_053	Kadcyla	trastuzumabemtansin	Adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller 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	26.10.2020	Ja
September	ID2019_088	Beovu	brolizucizumab	Alders relatert makuladegenerasjon	Na	26.10.2020	Nei
	ID2019_040	Mayzent	siponimod	Behandling av sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS)	Na	21.06.2021	Nei
	ID2019_038	Vyndaqel	tafamidis	Transtyretin amyloid kardiomyopati	2,9-3 millioner	21.06.2020	Nei
	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	26.10.2020	Ja
	ID2020_005	Jyselica	filgotinib	Moderat til alvorlig revmatoid artritt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2018_077	Trecondi	treosulfan	I kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloH SCT)	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_115	Roslytrec	entrectinib	ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft	Na		Ikke besluttet ennå
	ID2019_025	Keytruda	pembrolizumab	Førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	620 000-700 000	26.10.2020	Ja
November	ID2020_094	Sativex	THC/CBD- cannabidiol	Behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multipel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling	Na	22.03.2021	JA
	ID2020_095	Fampyra	fampridin	Bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter som har problemer med å gå	Na	22.03.2021	JA
	ID2019_095	Xospata	gilteritinib	Behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML)	1 900 000	26.04.2021	JA
	ID2019_134	Cutaquig	Normalt humant immunglobulin	Substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	Na	15.02.2021	Nei
	ID2020_007	Olumiant	baricitinib	Behandling av alvorleg atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	Na	14.12.2020	JA

	ID2019_044	Tecentriq	atezolizumab	Førstelinjehandling av utbredt småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi	1 600 000	27.09.2021	JA
	ID2018_099	Libtayo	cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	640 000*	23.11.2020	Ja
	ID2018_060	Dectova	zanamivir	Behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_143	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	Treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1 100 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_092	Alunbrig	brigatinib	Førstelinjehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Na	15.02.2021	JA
	ID2019_116	Spravato	esketamin	Behandling ved behandlingsresistent depresjon	740 000*	26.04.2021	Nei
	ID2018_129	Talzenna	talazoparib	Behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft	1 970 000	31.05.2021	JA
	ID2019_010	Bavencio	avelumab	Behandling av metastatisk merkelcellekarsinom i 2.linje, revurdering	632 000*	14.12.2020	JA
	2017_103	Humant fibrinogen og human	VeraSeal	For å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi	NA	14.12.2020	JA
Desember	2019_035	Polatuzumabvedotin	Polivy	Kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med tilbakevendende eller behandlingsresistent diffus storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er aktuelle for stamcelleterapi	530 000	18.01.2021	JA
	2019_112	Stelara	Ustekinumab	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år	NA	18.01.2021	JA
	2020_012	Kabotegravir	Vocabria	Kombinasjon med rilpivirin-injeksjon (Rekambys) til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_028	Ibalizumab	Trogarzo	Behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne	NA	31.05.2021	NEI
Ferdigstilt 2021							
Januar	ID2020_030	Atezolizumab	Tecentriq	Kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.	1 103 425	15.02.2021	JA

	ID2019_091 og ID2020_023	Humanfibrinogen	Fibryga	Komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_006	Zolgensma	Onasemnogene abeparovovec	Behandling av spinal muskelatrofi	NA	25.10.2021	JA med vilkår/kriterier
Februar	ID2018_131	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_144	Anakinra	Kineret	Behandling av familiær medelhavsfeber	NA	31.05.2021	JA
	ID2020_026	Opdivo	Nivolumab	Behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.	844 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_114	Adcetris	Brentuximabvedotin	I kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)	414 000	26.04.2021	JA
	ID2018_005	Tagrisso	Osimertinib	Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft	865 322 - 1 078 763	22.03.2021	JA
	ID2019_105	Nubeqa	Darolutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.	NA	26.04.2021	JA
	ID2020_047	Namuscla	Meksiletin	Behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes	NA	26.04.2021	JA
	ID2019_078	Darzalex m.flere	Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason	Til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon	NA	26.04.2021	Nei
	ID2019_119	Rozlytrek	Entrectinib	Til pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster	NA		ikke besluttet ennå

Mars	ID2020_064	Phesgo	Pertuzumab/trastuzumab	Kombinasjonsbehandling i faste doser til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft.	NA	25.10.2021	JA
	ID2018_096	Ledaga	Klormetin	Utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_034	Zejula	Niraparib	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.	NA	21.06.2021	JA
	ID2020_056	Opdivo	Nivolumab	Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_070	Bronchitol	Mannitol	Behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.	NA	31.05.2021	JA
April	ID2020_080	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_118	Blinicyto	Blinatumomab	Monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$	NA	22.11.2021	JA med vilkår
	ID2019_100	Venclyxto	Venetoklaks	Kombinasjonsbehandling med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).	NA	31.05.2021	JA
	ID2020_043	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling	NA	31.05.2021	JA
	ID2019_062	Ataluren	Translarna	Behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter	NA		ikke besluttet ennå
	ID2019_140	Tremfya	Guselkumab	Behandling av psoriasisartritt	NA	27.09.2021	Nei

Mai	ID2019_076	Elzonris	Tagraksofusp	Behandling av blastisk plasmacytoid dendritiskcelle neoplasi	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_025	Ilaris	Canakinumab	Behandling av familær middelhavsfeber.	NA	30.08.2021	Nei
	ID2020_036	Dupixent	Dupilumab	Behandling av alvorleg atopisk dermatitt hos pasientar i alderen 6-11 år	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_020	Berinert	C1-esterasehemmer	Forebygging av tilbakevendende anfall av areditært angioødem	NA	30.08.2021	Nei
	ID2016_003	Halaven	Eribulin	Behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.	NA	30.08.2021	JA
	ID2019_127	Reblozyl	Luspatercept	Behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi			ikke besluttet ennå
	ID2018_081	Epidyolex	Cannabidiol	Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre	Eksplorativ IKER: 666 095 NOK/QALY - 1 648 068 NOK/QALY		ikke besluttet ennå
Juni	ID2021_035	Odomzo	Sonidegib	Behandling av lokalavansert basalkarcelkarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling	NA	30.08.2021	JA
	ID2018_032	Poteligeo	Mogamulizumab	Behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_113	Erleada	Apalutamid	Kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakraft.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_014	Givlaari	Givosiran	Behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre	NA	27.09.2021	Nei
	ID2020_006	Tecentriq	Atezolizumab	Førstlinjbehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_079	Zanosar	Streptozocin	Kombinasjonsbehandling med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas	NA	27.09.2021	JA

	ID2020_073	Rukobia	Fostemsavir	Behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for	NA	27.09.2021	Nei
Juli	ID2020_082	Keytruda	Pembrolizumab	Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	NA	27.09.2021	JA
	ID2019_066	Isturisa	Osilodrostat	Behandling av endogen Cushings syndrom (CS)	NA		ikke besluttet ennå
	ID2020_083	Bavencio	Avelumab	Monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi	1 228 084	20.08.2021	JA
August	ID2019_083	Braftovi	Enkorafenib	Kombinasjonsbehandling med cetuximab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling	748 443	27.09.2021	JA
	ID2020_081	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_108	Strensiq	Asfotase alfa	Langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen		27.09.2021	Nei
September	ID2021_003	Xtandi	Enzalutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft - Revurdering	NA	25.10.2021	JA
	ID2017_033	Brineura	Cerliponase alfa	Behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel	7,9 mill *	25.10.2021	Nei
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst - Revurdering			ikke besluttet ennå

	ID2021_048	Berotrastat	Orladeyo	Rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arøditært angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.		25.10.2021	JA med vilkår
Oktober	ID2019_136	Ofev	Nintedanib	Behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom			ikke besluttet ennå
	ID2021_006	Enhertu	Trastuzumabderukstekan	Behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer	NA	22.11.2021	Nei
	ID2021_088	Evrysdi	Risdiplam	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA			ikke besluttet ennå
	ID2020_097	Sixmo	Buprenorfin	Behandling av opioidavhengighet. Implantat			ikke besluttet ennå
	ID2020_105	Cabometyx og Opdivo	Kabozantinib og nivolumab	Kombinasjonsbehandling til ørstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.		22.11.2021	JA
	ID2020_009	Lynparza	Olaparib	Kombinasjonsbehandling med bevacizumab som ørstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høyggradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet ørstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet	720 000	22.11.2021	JA
November	ID2019_013	Lonsurf	Trifluridine/tipiracil	Behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagalovergangen, etter minst to systemiske behandlingsslinjer mot avansert sykdom			ikke besluttet ennå
	ID2018_106	Cufence	Trientindihydroklorid	Behandling av Wilsons sykdom			ikke besluttet ennå
	ID2020_018	Vimizim	Elosulfase alfa	Enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre			ikke besluttet ennå
	ID2020_039	Myalepta	Metreleptin	Tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD)			ikke besluttet ennå
Desember	ID2021_103	Jorveza	Budesonid	Vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt			ikke besluttet ennå



Møtedato: 13.12.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 179- 2021 Eventuelt

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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