



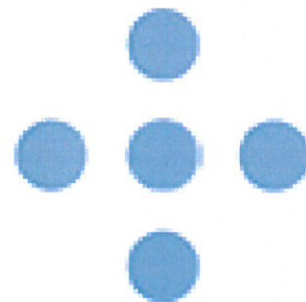
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 12. desember 2016

Kl.: 09.30 - 11.00

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Oslo/Gardermoen



Adm. direktører i de Regionale helseforetakene
Øistein Myhre Winje, observatør fra de Regionale brukerutvalg
Bjørn Guldvog, helsedirektør - observatør
Olav V. Slåttebrekk, ass. helsedirektør - vararepresentant til helsedirektør

Kopi:
Fagdirektører i de Regionale helseforetakene
Hanne Husom Haukland, med. rådgiver
Anne May Knudsen, rådgiver
Kristin Svanquist, Statens Legemiddelverk

Deres ref.:

Vår ref.:
2014/182-204/012

Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:
Bodø, 5.12.2016

Møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 12. desember 2016 – innkalling

Herved innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder

**mandag, den 12. desember 2016 – fra kl. 09.30
på Radisson Blu Airport Hotel, Oslo/Gardermoen.**

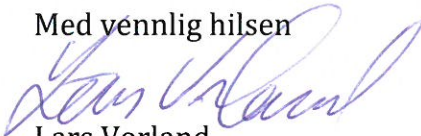
Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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 offentlige.

Eventuelle forfall bes meldt til AD-møtesekretariatet, stabsdirektør Karin Paulke på tlf. 906 88 713.

Vel møtt.

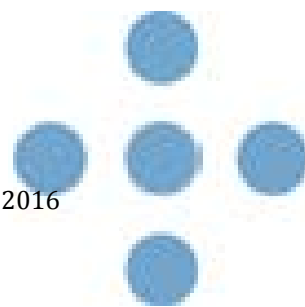
Med vennlig hilsen



Lars Vorland
adm. direktør

Vedlegg

Møtedato: 12. desember 2016

Arkivnr.:
2014/182-207/012Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHFSted/dato:
Bodø, 5.12.2016**Sak 73-2016****Godkjenning av innkalling og saksliste**

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte, den 12. desember 2016:

Sak 73-2016	Godkjenning av innkalling og saksliste	Side	1
Sak 74-2016	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. november 2016	Side	3
Sak 75-2016	Eftrenonacog alfa (Alprolix®) til behandling av hemofili B	Side	9
Sak 76-2016	Nonacog gamma (Rixubis®) til behandling av hemofili B	Side	15
Sak 77-2016	Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) til behandling av hemofili B	Side	21
Sak 78-2016	Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C	Side	27
Sak 79-2016	Octotog alfa (Kovaltry®) til behandling av hemofili A	Side	33
Sak 80-2016	Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2 <i>Saksdokumentene var ettersendt.</i>	Side	39
Sak 81-2016	Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) <i>Saksdokumentene var ettersendt.</i>	Side	45
Sak 82-2016	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B - oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.</i>	Side	52
Sak 83-2016	Eventuelt	Side	56
Sak 84-2016	Referatsaker 1. E-post med vedlegg av 8. desember 2016 fra MSD Norge AS ad. Kommentar til Beslutningsforums behandling av Opdivo 12.desember 2016, jf. sak 81-2016 <i>Saken var etteranmeldt og kom i tillegg til tidligere utsendt saksliste. Kopi av e-post med vedlegg var lagt frem ved møtestart.</i>	Side	57

2. E-post med vedlegg av 11. desember 2016 fra Marta Abelsen ad. Til beslutningsforum
*Saken var etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt sakliste.
Adm. direktør Lars Vorland redegjorde for e-posten og vedlegget under behandling av sak 81-2016.*

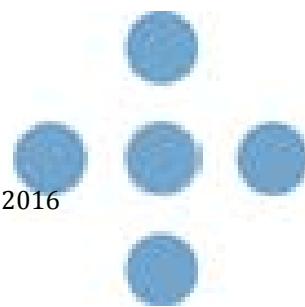
Bodø, den 5. desember 2016

Lars Vorland
adm. direktør

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:
2014/182-208/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 5.12.2016



Sak 74-2016

Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. november 2016

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. november 2016 til godkjenning.

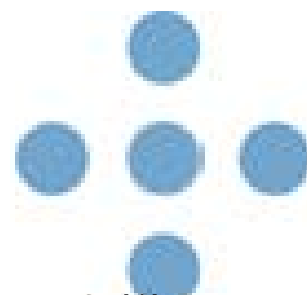
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. november 2016 godkjennes.

Bodø, den 5. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder,
den 14. november 2016



Protokoll - godkjent

Deres ref.:

Vår ref.:

2014/182-199/012

Saksbehandler/dir.tlf.:

Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:

Oslo, 12.12.2016

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	14. november 2016 – kl. 12.20
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel, Oslo/Gardermoen

Tilstede

Navn:	
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Stig Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Øistein Myhre Winje	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Karin Paulke	stabsdirektør, Helse Nord RHF (sekretariat)
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik A. Sandbu	kst. fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Alice Beathe Andersgaard	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Geir Bøhler	kst. fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Anne May Knudsen	rådgiver, Helse Nord RHF
Hanne Husom Haukland	med. rådgiver, Helse Nord RHF
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Kristian Onarheim	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Kristin Svanquist	Statens Legemiddelverk

Forfall

Navn:	
Bjørn Guldvog	helsedirektør - observatør
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør

Sak 66-2016 Godkjenning av innkalling og saksliste

- Sak 66-2016 Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 67-2016 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 24. oktober 2016
Sak 68-2016 Kontinuerlig monitorering av trykk i pulmonal arterien via en implantert trådløs sensor uten batteri for håndtering av pasienter med moderat til alvorlig hjertesvikt
Sak 69-2016 Pertuzumab (Perjeta®) til neoadjuvant behandling av lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft
Sak 70-2016 Nivolumab (Opdivo®) til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom
Sak 71-2016 Referatsaker
1. e-post fra C. B. Ennals av 28. oktober 2016 ad. Daily Mail reports on beneficial effects of NIVOLUMAB on advanced kidney cancer patients
Sak 72-2016 Eventuelt
A. Legemidler for behandling av Hepatitt C, anbud

Beslutning:

Innkallingen og sakslisten godkjennes med den endringen som kom frem under behandling av saken.

Sak 67-2016 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 24. oktober 2016

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 24. oktober 2016 godkjennes.

Sak 68-2016 Kontinuerlig monitorering av trykk i pulmonal arterien via en implantert trådløs sensor uten batteri for håndtering av pasienter med moderat til alvorlig hjertesvikt

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 behandlingsmetode.

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

Kontinuerlig monitorering av trykk i pulmonalarterien via en implantert trådløs sensor uten batteri for håndtering av pasienter med moderat til alvorlig hjertesvikt (New York Heart Association class III) kan innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten.

Sak 69-2016 Pertuzumab (Perjeta®) til neoadjuvant behandling av lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft

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 behandlingsmetode.

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

1. *Pertuzumab (Perjeta®)* innføres ikke til neoadjuvant behandling av lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft.
2. Kunnskapsgrunnlaget dokumenterer ikke noen tydelige kliniske effektforskjeller (inkludert progresjonsfri overlevelse).

Sak 70-2016 Nivolumab (Opdivo®) til andrelinjebehandling 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 behandlingsmetode.

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

Nivolumab (Opdivo®) innføres ikke til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Sak 71-2016 Referatsaker

Det ble referert fra følgende sak:

1. e-post fra C. B. Ennals av 28. oktober 2016 ad. Daily Mail reports on beneficial effects of NIVOLUMAB on advanced kidney cancer patients

Beslutning:

Framlagte sak tas til orientering.

Sak 72-2016 Eventuelt

A. Legemidler for behandling av Hepatitt C, anbud

Kristin Svanquist, Statens Legemiddelverk stilte spørsmål ad. det gjeldende anbudet på legemidler for behandling av Hepatitt C.

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder legger til grunn at det gjeldende og fremtidige anbud for legemidler for behandling av Hepatitt C forutsetter lik eller lavere pris enn dagens prisnivå.

Oslo, den 12. desember 2016

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

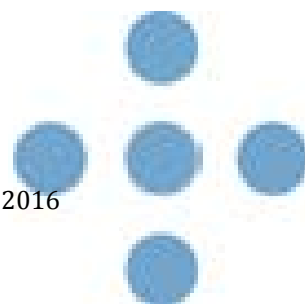
Herlof Nilssen
Helse Vest RHF

Stig Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 5.12.2016



Sak 75-2016

Eftrenonacog alfa (Alprolix®) til behandling av hemofili B

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Eftrenonacog alfa (Alprolix®) til behandling av hemofili B* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Eftrenonacog alfa (Alprolix®) innføres til behandling av hemofili B, og legemiddelet inngår i LIS-anbudet for konvensjonelle faktor IX-konsentrater.

Bodø, den 5. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Eftrenonacog alfa (Alprolix®) til behandling av hemofili B*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.12.16

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 12.12.2016 Eftrenonacog alfa (Alprolix®) til behandling av hemofili B

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at Eftrenonacog alfa (Alprolix®) innføres til behandling av hemofili B, og at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for konvensjonelle faktor IX-konsentrater.

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

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av eftrenonacog alfa (Alprolix®) til behandling av hemofili B den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av Legemiddelfirmaet CSL Behring. Fullstendig dokumentasjon ble mottatt 13.05.2016. Saksbehandlingstiden for rapporten har vært 167 dager.

Eftrenonacog alfa (Alprolix®) er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B i alle aldersgrupper. Eftrenonacog alfa virker ved å tilføre kroppen den manglende faktor IX, og på den måten normalisere koaguleringsprosessen. Det er et rekombinant faktorkonsentrat. Ved langvarig profylakse er den anbefalte startdosen 50 IE/kg kroppsvekt 1 gang per uke, eller 100 IE/kg hver 10. dag. Den endelige dosen og doseringsintervall bestemmes ut i fra den individuelle responsen.

I Norge får 60 % av pasienter med alvorlig hemofili B profylaktisk behandling. Behandlingen er enten med plasmaderivert faktorkonsentrater eller med rekombinant faktorkonsentrat. Rekombinant vil si at koagulasjonsfaktoren er produsert med bioteknologiske metoder, mens plasmaderivert er rensset opp fra blod fra blodgivere. Majoriteten står fortsatt på plasmaderivert faktorkonsentrater. For tiden finnes det kun ett rekombinant faktor IX konsentrat på det norske marked (Benefix®). Flere produkt er under metodevurdering og noen av disse er nå ferdigstilt, og fremmes nå som saker til Beslutningsforum. De fleste pasienter med alvorlig hemofili A har gått over til rekombinant faktorkonsentrat, som er å foretrekke for å redusere risiko for overføring av smittsomme, blodbårne patogener. Det er

uklart hvorfor hemofili B pasienter ikke følger den samme trenden, en mulig årsak kan i følge SLV være lite utvalg av faktor konsentrater for hemofili B.

Hemofili B er arvelig sykdom som skyldes mangel eller fravær av koagulasjonsfaktor IX. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, i hovedsak er det gutter som har denne sykdommen. Pasienter med mindre enn 1 % av normal faktor IX aktivitet klassifiseres normalt som alvorlige blødere, og utgjør omtrent 25 % av alle tilfellene. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødning og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili B sees blødninger stort sett i forbindelse med traumer eller kirurgiske inngrep. Ubehandlet er alvorlig hemofili B en meget alvorlig sykdom, tidligere døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili B i barneårene. I løpet av de siste tiårene har imidlertid tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder. SLV viser til alvorlighetsberegningen som ble gjort for hemofili A pasienter i Elocta-rapporten hvor absolutt prognosetap ble beregnet til 3,3 år og det relative prognosetapet var 5 %. Dette tyder på at hemofili A, med dagens standardbehandling, er en middels alvorlig sykdom. I Norge er det registrert rundt 100 gutter og menn i alle aldre med hemofili B. Omtrent 25 % av disse har en alvorlig grad av sykdommen. 60 % av disse står, som tidligere nevnt, på profylaktisk behandling, men over tid er det rimelig anta at alle pasienter med alvorlig hemofili B får profylaktisk behandling, i tillegg til noen med moderat sykdom. I følge SLV er derfor 25-50 pasienter aktuelle for behandling med hemofili B hvert år i Norge.

Dokumentasjonsgrunlaget fra firmaet omfatter tre multisenter studier. Effekten er vurdert i åpne, ikke-randomiserte og ikke-kontrollerte studier. Det er brukt anerkjente og relevante utfallsmål (årlig blødningsrate). Innsendt dokumentasjon er i henhold til EMAs retningslinjer, men siden studien mangler kontrollarm er det vanskelig å si noe om forbruket mellom ulike faktorkonsentrater. Den innsendte indirekte sammenligningen anses ikke å være egnet til å dokumentere dette.

Eftrenonacog alfa (Alprolix®) doseres med utgangspunkt i pasientens vekt. Det gis som injeksjoner en gang per uke. Dersom Eftrenonacog alfa (Alprolix®) tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Det mest relevante sammenligningsalternativet vil være nonacog alfa (Benefix®), som er det eneste rekombinante faktor IX preparatet på det norske marked per i dag. SLV mener at det også er sannsynlig at på sikt vil Eftrenonacog alfa (Alprolix®) ta markedsandeler fra plasmaderiverte faktor IX konsentrater.

Siden behandlingen er ren substitusjonsbehandling antas den kliniske effekten å være lik blant faktor IX preparatene. Sammenligningsgrunlaget hviler på farmakokinetiske egenskaper de ulike faktorpreparatene besitter. Legemiddelverket velger å se bort fra leverandørens indirekte sammenligning i den innsendte dokumentasjonen, og mener at det er mer hensiktsmessig og benytte anbefalt dosering fra preparatomtalen til rekombinant faktor IX (Benefix®). Doseringen i godkjent preparatomtale er noe høyere enn i klinisk praksis, men SLV mener at dette trolig også vil gjelde for eftrenonacog alfa. Det relative forholdet mellom forbruket til disse produktene vil da være det samme.

Den kliniske studien B-LONG viser at forbruk av eftrenonacog alfa er en sensitiv parameter i kostnadsvurderingen. Dette skyldes et individtilpasset doseregime basert på klinisk respons/effekt, med farmakokinetisk måling som veiledende. Det usikre forbruksanslaget vil også eksistere i klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at bruken av eftrenonacog alfa i den kliniske studien og helseøkonomisk modell gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis. Legemiddelverket mener at det er rimelig å legge faktisk observert dosering i B-LONG studien til grunn i den helseøkonomiske analysen. SLV vurderer altså at den innsendte kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig til å konkludere med at effekt og sikkerhet er lik mellom eftrenonacog alfa og konvensjonelle faktor IX-konsentrater.

Studien manglet en kontrollarm, det er da vanskelig å vurdere bivirkningsprofilen. De rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene er i tråd med det som er forventet av faktor IX-produkter. En alvorlig komplikasjon ved faktorbehandlingen er kroppens utvikling av nøytraliserende antistoffer, såkalte inhibitorer, mot eksogen tilført faktor IX. Det anbefales at pasienter etter gjentatte behandling overvåkes for dette. Forekomst av inhibitor dannelse er mye lavere hos hemofili B pasienter sammenlignet med ved hemofili A.

SLV vurderer at effekt av eftrenonacog alfa (Alprolix®) anses å være omtrent lik andre faktor IX preparater, det samme gjelder for bivirkningsprofilen. SLV legger til grunn at gjennomsnittlig ukentlig forbruk av eftrenonacog alfa (Alprolix®) vil være omtrent 50 IE/kg, mens det ukentlige forbruket av konvensjonell rekombinant faktor IX preparatet ligger på omtrent 100 IE/kg.

SLV konkluderer med at eftrenonacog alfa kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor IX-preparater. Forbruket av eftrenonacog alfa antas å være halvparten av konvensjonelle faktor IX-preparater, slik at en dobbelt så høy pris per IE vil gi lik pris per pasient som behandles.

Det antas at eftrenonacog alfa ikke vil utvide bruken av faktor IX-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av eftrenonacog alfa vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. SLV mener at det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av eftrenonacog alfa (Alprolix®) og nonacog alfa er lik.

	Metode	Kommentar
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV anser pasientgrunnlaget fra de kliniske studiene som relevant og overførbart til den norske pasientpopulasjonen.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei. Også andre faktor IX preparater er til metodevurdering. Det anbefales at de som nå foreligger kan inngå i det kommende LIS-anbudet.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. eftrenonacog alfa (Alprolix®) bør inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor IX-preparater.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, eftrenonacog alfa (Alprolix®) bør inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor IX preparater.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Andre kostnader enn legemiddelkostnader er ikke inkludert i analysen. Disse er i følge SLV minimale sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Eftrenonacog alfa til behandling av hemofili B](#)
- Følgelbrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 11. november 2016

Sak til beslutning – Eftrenonacog alfa (Alprolix) til behandling av hemofili B

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 27.10.2016 med tittel «ID-nr 2016_034: **Eftrenonacog alfa til behandling av hemofili B**».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 10.11.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

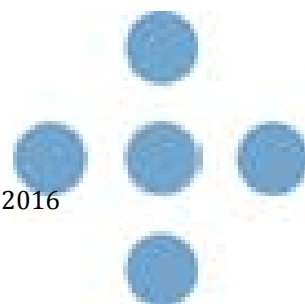
Sekretariatet
Bestillerforum RHF
E.mail: Nyemetoder@helsedir.no
Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 5.12.2016



Sak 76-2016

Nonacog gamma (Rixubis®) til behandling av hemofili B

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Nonacog gamma (Rixubis®) til behandling av hemofili B* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Nonacog gamma (Rixubis®) innføres til behandling av hemofili B, og legemiddelet inngår i LIS-anbudet for konvensjonelle faktor IX-konsentrater.

Bodø, den 5. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Nonacog gamma (Rixubis®)*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.12.16

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 12.12.2016 Nonacog gamma (Rixubis®) til behandling av hemofili B

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at nonacog gamma (Rixubis®) innføres til behandling av hemofili B, og at legemiddelet inngår i LIS-anslaget for konvensjonelle faktor IX-konsentrater.

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

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Nonacog gamma (Rixubis®) til behandling av hemofili B den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av Legemiddelfirmaet Baxalta Norge. Fullstendig dokumentasjon ble mottatt 05.09.2016. Saksbehandlingstiden for rapporten har vært 54 dager.

Nonacog gamma (Rixubis®) er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B i alle aldersgrupper. Nonacog gamma, som er det aktive virkestoffet i Rixubis® virker ved å tilføre kroppen den manglende faktor IX, og på den måten normalisere koaguleringsprosessen. Det er et rekombinant faktorkonsentrat.

I Norge får 60 % av pasienter med alvorlig hemofili B profylaktisk behandling. Behandlingen er enten med plasmaderivert faktorkonsentrater eller med rekombinant faktorkonsentrat. Rekombinant vil si at koagulasjonsfaktoren er produsert med bioteknologiske metoder, mens plasmaderivert er rensset opp fra blod fra blodgivere. Majoriteten står fortsatt på plasmaderivert faktorkonsentrater. For tiden finnes det kun ett rekombinant faktor IX konsentrat på det norske marked (Benefix®). Flere produkt er under metodevurdering og noen av disse er nå ferdigstilt og fremmes nå som saker til Beslutningsforum. De fleste pasienter med alvorlig hemofili A har gått over til rekombinant faktorkonsentrat, som er å foretrekke for å fjerne risiko for overføring av smittsomme, blodbårne patogener. Det er uklart hvorfor hemofili B pasienter ikke følger den samme trenden, en mulig årsak kan i følge SLV være lite utvalg av faktor konsentrater for hemofili B.

Hemofili B er arvelig sykdom som skyldes mangel eller fravær av koagulasjonsfaktor IX. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, i hovedsak er det gutter som har denne sykdommen. Pasienter med mindre enn 1 % av normal faktor IX aktivitet klassifiseres normalt som alvorlige blødere, og utgjør omtrent 25 % av alle tilfellene. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødning og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili B sees blødninger stort sett i forbindelse med traumer eller kirurgiske inngrep. Ubehandlet er alvorlig hemofili B en meget alvorlig sykdom, tidligere døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili B i barneårene. I løpet av de siste tiårene har imidlertid tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder. SLV viser til alvorlighetsberegningen som ble gjort for hemofili A pasienter i Elocta-rapporten hvor absolutt prognosetap ble beregnet til 3,3 år og det relative prognosetapet var 5 %. Dette tyder på at hemofili A, med dagens standardbehandling, er en middels alvorlig sykdom. I Norge er det registrert rundt 100 gutter og menn i alle aldre med hemofili B. Omtrent 25 % av disse har en alvorlig grad av sykdommen. 60 % av disse står, som tidligere nevnt, på profylaktisk behandling, men over tid er det rimelig å anta at alle pasienter med alvorlig hemofili B får profylaktisk behandling, i tillegg til noen med moderat sykdom. I følge SLV er derfor 25-50 pasienter aktuelle for behandling med hemofili B hvert år i Norge.

SLV har vurdert at studien 250901 er den mest relevante for å sammenligne nonacog gamma (Rixubis®) med de andre konvensjonelle faktor IX-konsentratene. Denne studien er en tredelt studie. Den første delen undersøkte likeverdigheten av nonacog gamma og nonacog alfa (Benefix®) med tanke på farmakokinetiske parametere, den andre delen undersøkte effekten av nonacog gamma på blødningsrate, sikkerhet og livskvalitet, og den tredje delen gjentok undersøkelsen av farmakokinetiske parametere, men kun med nonacog gamma. Studiedesignet er i henhold til EMAs retningslinjer for kliniske studier av legemidler til behandling av hemofili. Legemiddelverket mener at det er samsvar i studiepopulasjon og intervensjon i studien og antatte aktuelle pasienter, dosering og behandlingsregime i norsk klinisk praksis.

Siden behandlingen er ren substitusjonsbehandling antas den kliniske effekten å være lik blant faktor IX preparatene. Sammenligningsgrunlaget hviler på farmakokinetiske egenskaper de ulike faktorpreparatene besitter. I 250901 ble det gjort en farmakokinetisk sammenligning av nonacog gamma og nonacog alfa, som ikke viste noen klinisk relevant forskjell i de farmakokinetiske parameterne. Studien er utført uten kontrollarm, det er da vanskelig å vurdere bivirkningsprofilen. De rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene er i tråd med det som er forventet av faktor IX-produkter. En alvorlig komplikasjon ved faktorbehandling er kroppens utvikling av nøytraliserende antistoffer, såkalte inhibitorer, mot eksogen tilført faktor IX. Det anbefales at pasienter etter gjentatte behandling overvåkes for dette. Forekomst av inhibitordannelse er mye lavere hos hemofili B pasienter sammenlignet med ved hemofili A.

Nonacog gamma (Rixubis®) doseres med utgangspunkt i pasientens vekt. Dette gis som injeksjoner med intervaller på 3-4 dager. Dersom nonacog gamma tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Det mest relevante sammenligningsalternativet vil være nonacog alfa (Benefix®), som er det eneste rekombinante faktor IX preparat på det norske marked per i dag.

SLV legger til grunn at det ikke vil være en forskjell i gjennomsnittlig forbruk av Nonacog gamma (Rixubis®) og nonacog alfa (Benefix ®). Legemiddelverket mener at på sikt vil nonacog gamma (Rixubis®) sannsynligvis vil ta markedsandeler fra plasmaderiverte faktor IX konsentrater.

SLV legger på bakgrunn av preparatomtaler og de farmakokinetiske studiene, til grunn at det ikke vil være en forskjell i gjennomsnittlig forbruk av nonacog alfa og nonacog gamma (Rixubis®).

SLV vurderer at effekt av nonacog gamma (Rixubis®) anses å være omtrent lik andre faktor IX preparater, det samme gjelder for bivirkningsprofilen. SLV konkluderer med at nonacog gamma (Rixubis®) kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor IX-preparater.

Det antas at nonacog gamma (Rixubis®) ikke vil utvide bruken av faktor IX-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av nonacog gamma (Rixubis®) vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. SLV mener at det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av nonacog gamma (Rixubis®) og nonacog alfa (Benefix ®) er lik.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV anser pasientgrunnlaget fra kliniske studiene som relevant og overførbart til den norske pasientpopulasjonen.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei. Også andre faktor IX preparater er til metodevurdering. Det anbefales at de som nå foreligger kan inngå i det kommende LIS-anbudet.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.

	Metode	Kommentar
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. Nonacog gamma (Rixubis®) bør inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor IX-preparater.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, nonacog gamma (Rixubis®) bør inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor IX-preparater.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Andre kostnader enn legemiddelkostnader er ikke inkludert i analysen. Disse er ifølge SLV minimale sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Nonacog gamma \(Rixubis\) til behandling av hemofili B](#)
- Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 09. november 2016

Sak til beslutning – Nonacog gamma (Rixubis) til behandling av hemofili B

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 24.10.2016 med tittel «ID-nr 2016_032: **Nonacog gamma (Rixubis) til behandling av hemofili B**».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 09.11.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

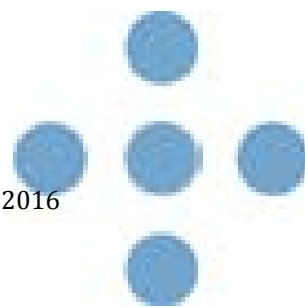
Sekretariatet
Bestillerforum RHF
E.mail: Nyemetoder@helsedir.no
Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 5.12.2016



Sak 77-2016

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) til behandling av hemofili B

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) til behandling av hemofili B* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) innføres til behandling av hemofili B, og legemiddelet inngår i LIS-anbudet for konvensjonelle faktor IX-konsentrater.

Bodø, den 5. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.12.16

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 12.12.2016 Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) til behandling av hemofili B

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at albutrepenonacog alfa (Idelvion®) innføres til behandling av hemofili B, og at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for konvensjonelle faktor IX-konsentrater.

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

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av albutrepenonacog alfa (Idelvion®) til behandling av hemofili B den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av Legemiddelfirmaet CSL Behring. Fullstendig dokumentasjon ble mottatt 04.07.2016. Saksbehandlingstiden for rapporten har vært 115 dager.

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B i alle aldersgrupper. Albutrepenonacog alfa er et rensset protein fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi, ved genetisk fusjon av rekombinant albumin til rekombinant koagulasjonsfaktor IX. Albutrepenonacog alfa virker ved å tilføre kroppen den manglende faktor IX, og på den måten normalisere koaguleringsprosessen. Det er et rekombinant faktorkonsentrat.

I Norge får 60 % av pasienter med alvorlig hemofili B profylaktisk behandling. Behandlingen er enten med plasmaderivert faktorkonsentrater eller med rekombinant faktorkonsentrat. Rekombinant vil si at koagulasjonsfaktoren er produsert med bioteknologiske metoder, mens plasmaderivert er rensset opp fra blod fra blodgivere. Majoriteten står fortsatt på plasmaderivert faktorkonsentrater. For tiden finnes det kun ett rekombinant faktor IX konsentrat på det norske marked (Benefix®). Flere produkt er under metodevurdering og noen av disse er nå ferdigstilt, og fremmes nå som saker til Beslutningsforum. De fleste pasienter med alvorlig hemofili A har gått over til rekombinant faktorkonsentrat, som er å foretrekke for å redusere risiko for overføring av smittsomme, blodbårne patogener. Det er

uklart hvorfor hemofili B pasienter ikke følger den samme trenden, en mulig årsak kan ifølge SLV være lite utvalg av faktor konsentrater for hemofili B.

Hemofili B er arvelig sykdom som skyldes mangel eller fravær av koagulasjonsfaktor IX. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, i hovedsak er det gutter som har denne sykdommen. Pasienter med mindre enn 1 % av normal faktor IX aktivitet klassifiseres normalt som alvorlige blødere, og utgjør omtrent 25 % av alle tilfellene. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødning og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili B sees blødninger stort sett i forbindelse med traumer eller kirurgiske inngrep. Ubehandlet er alvorlig hemofili B en meget alvorlig sykdom, tidligere døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili B i barneårene. I løpet av de siste tiårene har imidlertid tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder. SLV viser til alvorlighetsberegningen som ble gjort for hemofili A pasienter i Elocta-rapporten hvor absolutt prognosetap ble beregnet til 3,3 år og det relative prognosetapet var 5 %. Dette tyder på at hemofili A, med dagens standardbehandling, er en middels alvorlig sykdom. I Norge er det registrert rundt 100 gutter og menn i alle aldre med hemofili B. Omtrent 25 % av disse har en alvorlig grad av sykdommen. 60 % av disse står som tidligere nevnt på profylaktisk behandling, men over tid er det rimelig anta at alle pasienter med alvorlig hemofili B får profylaktisk behandling, i tillegg til noen med moderat sykdom. I følge SLV er derfor 25-50 pasienter aktuelle for behandling med hemofili B hvert år i Norge.

Siden behandlingen er ren substitusjonsbehandling antas den kliniske effekten å være lik blant faktor IX preparatene. Sammenligningsgrunnlaget hviler i hovedsak på farmakokinetiske egenskaper de ulike faktorpreparatene besitter. Dokumentasjonsgrunnlaget fra firmaet omfatter fire studier. SLV har vurdert at studien 3001 er den mest relevante for metodevurderingen. Effekten er vurdert i en åpen, ikke-kontrollert del av en fase 2/3-studie. Det primære utfallsmålet var årlig spontan blødningsrate. I 3001-studien er effekt-dokumentasjonen en farmakokinetisk evaluering, og data fra to parallelle behandlingsarmer, profylakse eller ved behov behandling. SLV vurderer at det er grunn til å anta effektivitet mellom albutrepenonacog alfa (Idelvion®) og konvensjonell faktor IX behandling. Effektdataene viser at Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) kan doseres sjeldnere enn de konvensjonelle faktor IX-konsentratene. SLV vurderer at Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) tolereres godt.

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) doseres med utgangspunkt i pasientens vekt. Dette gis som injeksjoner en gang per uke. Dersom albutrepenonacog alfa tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Det mest relevante sammenligningsalternativet vil være nonacog alfa (Benefix®), som er det eneste rekombinante faktor IX preparat på det norske marked per i dag.

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes forbruket av albutrepenonacog alfa (Idelvion®) med rekombinant faktor IX (Benefix®) i kliniske relevante doser. SLV legger på

bakgrunn av preparatomtaler/studier til grunn at gjennomsnittlig ukentlig forbruk av albutrepenonacog alfa vil være omtrent 40 IE/kg, mens det ukentlige forbruket av konvensjonell faktor IX behandling vil være omtrent 100 IE/kg.

Dersom albutrepenonacog alfa tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Det mest relevante sammenligningsalternativet vil være Benefix®, som er det eneste rekombinante faktor IX-preparat på det norske marked. SLV mener imidlertid at det er sannsynlighetsovervekt for at albutrepenonacog alfa vil på sikt ta markedsandeler fra plasmaderiverte faktor IX-konsentrater.

SLV vurderer at effekt av albutrepenonacog alfa (Idelvion®) anses å være omtrent lik andre faktor IX preparater, det samme gjelder for bivirkningsprofilen. Forbruket av albutrepenonacog alfa antas å være 40 % av konvensjonelle faktor IX-preparater. En tilsvarende høy pris per IE vil gi lik pris per pasient som behandles. SLV anbefaler at albutrepenonacog alfa (Idelvion®) går inn i gjeldende LIS-anbud, og at prisen beregnes ut fra en antakelse om at pasientene bruker 40 % av faktormengden som brukes for konvensjonell faktor IX.

Det antas at albutrepenonacog alfa (Idelvion®) ikke vil utvide bruken av faktor IX-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av albutrepenonacog alfa (Idelvion®) vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. SLV mener at det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av albutrepenonacog alfa (Idelvion®) og nonacog alfa (Benefix ®) er lik.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV anser pasientgrunnet fra kliniske studiene som relevant og overførbart til den norske pasientpopulasjonen.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei. Også andre faktor IX preparater er til metodevurdering. Det anbefales at de som nå foreligger kan inngå i det kommende LIS-anbudet.

	Metode	Kommentar
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) bør inngå i LIS-ansbudet på like vilkår som andre faktor IX-preparater.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevede tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, albutrepenonacog alfa (Idelvion®) bør inngå i LIS-ansbudet på like vilkår som andre faktor IX preparater.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Andre kostnader enn legemiddelkostnader er ikke inkludert i analysen. Disse er ifølge SLV minimale sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Albutrepenonacog alfa til behandling av hemofili B](#)
- Følgelbrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 08. november 2016

Sak til beslutning – Albutrepenonakog alfa til behandling av hemofili B

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 27.10.2016 med tittel «ID-nr 2016_033: **Albutrepenonakog alfa til behandling av hemofili B**».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.11.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Sekretariatet
Bestillerforum RHF
E.mail: Nyemetoder@helsedir.no
Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

Møtedato: 12. desember 2016

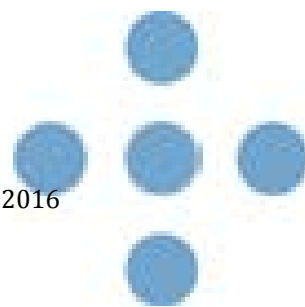
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:

Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:

Bodø, 5.12.2016



Sak 78-2016

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®)* innføres til behandling av kronisk hepatitt C.
2. Det forutsettes at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for legemidler til behandling av pasienter som har sykdommen Hepatitt C, genotype 1 (uten cirrhose og med kompensert cirrhose) på like vilkår som øvrige direktevirkende antivirale legemidler.

Bodø, den 5. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®)*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.12.16

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 12.12.2016 Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) innføres til behandling av kronisk hepatitt C. Fagdirektørene anbefaler at det forutsettes at legemiddelet inngår i LIS-ansbudet for legemidler til behandling av pasienter som har sykdommen Hepatitt C, genotype 1 (uten cirrhose og med kompensert cirrhose) på like vilkår som øvrige direktevirkende antivirale legemidler.

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

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C den 25.01.2016. Statens legemiddelverk (SLV) var forslagsstiller. SLV har vurdert dokumentasjon som er innsendt av Legemiddelfirmaet MSD (Norge) AS. Saksbehandlingstiden for rapporten har vært 253 dager, hvorav 147 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra firmaet.

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne. Elbasvir og grazoprevir (EBR/GZR), som er de aktive virkestoffene i Zepatier® er begge direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C-virus (HCV).

Kronisk hepatitt C forårsakes av hepatitt C-virus (HCV). Anslagsvis er 20 000 - 30 000 personer i Norge smittet av hepatitt C-viruset. Anslagsvis 70 – 80 % av disse har en kronisk hepatitt. De som utvikler kronisk infeksjon, vil ha ulik grad av leverfibroseutvikling. Etter 20 år har færre enn 20 % av de smittede utviklet leversykdom i form av kronisk hepatitt, levercirrhose eller leverkreft. Det er minst seks ulike genotyper (GT) og ca. 30 subtyper av viruset, og ulike genotyper dominerer i ulike deler av verden. I Norge er ca. 50 % av tilfellene GT3, ca. 40 % GT1 og ca. 10 % GT2. GT4, 5 og 6 er sjelden i Norge (< 1 %). Ulike genotyper responderer ulikt på behandling.

Målet med HCV-behandling er at pasienten skal bli virusfri og dermed hindre utvikling av levercirrhose, hepatocellulært karsinom (leverkreft) og leversvikt. Tidligere har kronisk hepatitt C blitt behandlet med pegylert interferon og ribavirin, med eller uten tillegg av en proteasehemmer. En stor andel av pasientene blir varig virusfrie (oppnår SVR) med denne behandlingen, men interferon er forbundet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger. Fra 2014 har det kommet flere direktevirkende antivirale legemidler mot HCV. De nye direktevirkende antivirale legemidler viser gjennomgående høy frekvens av varig virusrespons og har en gunstig bivirkningsprofil.

Fra mars 2016 er det vedtatt å bruke LIS (Legemiddelinnkjøpssamarbeid) spesialistgruppes anbefalinger for behandling av HCV i helseforetakene. Det betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingalternativene.

I følge SLV viser kliniske studier at grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) gjør mange virusfrie og at den har en gunstig bivirkningsprofil hos pasienter med genotype 1. En studie hadde en aktiv kontrollarm, de andre er enten placebokontrollerte eller uten kontrollarm. SLV har vurdert at pasientpopulasjonene i de kliniske studiene er sammenlignbare med pasienter i norsk klinisk praksis.

SLV vurderte dokumentasjonspakken fra firmaet og ba om ytterligere opplysninger relevant for denne metodevurderingen for å kunne gjøre indirekte sammenligninger av effekter og kostnadsminimeringsanalyser, sammenlignet med dagens behandling (ombitasvir, paritaprevir og ritonavir (Viekirax®) og dasabuvir (Exviera®)). Den justerte, indirekte sammenligningen viser at behandlingen har sammenlignbar effekt med dagens behandling/valgt komparator. Legemiddelet har i de kliniske studiene vist en gunstig bivirkningsprofil. Bivirkningsforekomsten ikke er vesentlig forskjellig mellom dette legemiddelet og komparatoren.

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) har en enklere dosering (1 tablett daglig) enn dagens behandling, dette kan medvirke til bedre etterlevelse når det gjelder å følge behandlingsregimet. Tillegg av ribavirin er aktuelt for begge behandlingene.

Det antas at grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) ikke vil utvide bruken av antivirale midler til behandling av HCV genotype 1, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for disse legemidlene. Innføring av grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) vil derfor ikke ha vesentlige budsjettkonsekvenser. Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med HCV genotype 1 som får behandling med antivirale midler samt LIS-anbudspriser og -anbefalinger.

Legemiddelverket vurderer at grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) kan inngå i LIS-anbud for HCV genotype 1 på like vilkår som øvrige antivirale legemidler til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose. Med gjeldende LIS-priser er behandlingstkostnadene for grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) i 12 uker høyere enn for dagens behandling.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. En justert indirekte sammenligning viser at behandlingen har sammenlignbar effekt med dagens behandling, som på det nåværende tidspunkt er relevant komparator ved genotype 1.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) kan inngå i LIS-anbud for HCV genotype 1 på like vilkår som øvrige antivirale legemidler til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja. Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) kan inngå i LIS-anbud for HCV genotype 1 på like vilkår som øvrige antivirale legemidler til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.

	Metode	Kommentar
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Grazoprevir/elbasvir \(Zepatier\) til behandling av kronisk hepatitt C](#)
- Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 28. november 2016

Sak til beslutning – Grazoprevir/elbasvir (Zepatier) til behandling av kronisk hepatitt C

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 09.11.2016 med tittel «ID-nr 2015_054: **Grazoprevir/elbasvir (Zepatier) til behandling av kronisk hepatitt C**».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 25.01.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 28.11.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

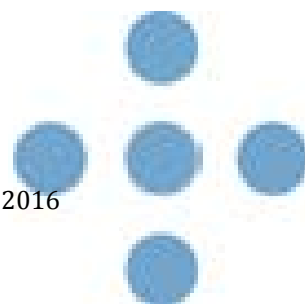
Sekretariatet
Bestillerforum RHF
E.mail: Nyemetoder@helsedir.no
Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 5.12.2016



Sak 79-2016

Octotog alfa (Kovaltry®) til behandling av hemofili A

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Octotog alfa (Kovaltry®) til behandling av hemofili A* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Octotog alfa (Kovaltry®) innføres til behandling av hemofili A, og legemiddelet inngår i LIS-anbudet for konvensjonelle faktor VIII-konsentrater.

Bodø, den 5. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Octotog alfa (Kovaltry®)*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.12.16

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 12.12.2016 octotog alfa (Kovaltry®) til behandling av hemofili A

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at octotog alfa (Kovaltry®) innføres til behandling av hemofili A, og at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for konvensjonelle faktor VIII-konsentrater.

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

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av octotog alfa (Kovaltry®) til behandling av hemofili A den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten Bayer. Saksbehandlingstiden for rapporten har vært 140 dager.

Kovaltry® er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A i alle aldersgrupper. Octokog alfa, som er det aktive virkestoffet i Kovaltry® er en rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII i full lengde. Octokog alfa er også det aktive virkestoffet i det eksisterende faktor VIII-preparatet Kogenate®. Forbedret produksjonsteknikk gir Kovaltry® en mer forgreinet glykan struktur, noe som gir produktet økt biologisk halveringstid sammenlignet med Kogenate.

Hemofili A er arvelig sykdom som skyldes mangel eller fravær av koagulasjonsfaktor VIII. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, i hovedsak er det gutter som har denne sykdommen. Pasienter med mindre enn 1 % av normal faktor VIII aktivitet klassifiseres normalt som alvorlige blødere, og utgjør omtrent halvparten av alle tilfellene. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødning og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili A sees blødninger stort sett i forbindelse med traumer eller kirurgiske inngrep. Ubehandlet er alvorlig hemofili A en meget alvorlig sykdom, tidligere døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili A i barneårene. I løpet av de siste tiårene har imidlertid tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante

faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder. SLV viser til alvorlighetsberegningen som ble gjort for hemofili A pasienter i Elocta-rapporten hvor absolutt prognosetap ble beregnet til 3,3 år og det relative prognosetapet var 5 %. Dette tyder på at hemofili A, med dagens standardbehandling, er en middels alvorlig sykdom. I Norge ble det registrert 337 mannlige pasienter i alle aldersgrupper i 2012 som ble behandlet for hemofili A, hvorav 173 for alvorlig hemofili A.

Behandlingen er enten med plasmaderivert faktorkonsentrater eller med rekombinant faktorkonsentrat. Rekombinant vil si at koagulasjonsfaktoren er produsert med bioteknologiske metoder, mens plasmaderivert er rensset opp fra blod fra blodgivere.

Dokumentasjonspakken for klinisk effekt og sikkerhet består av 3 kliniske studier som utgjør studieprogrammet Leopold. SLV mener at Leopold I er den mest relevante for å sammenligne Kovaltry® med andre konvensjonelle faktor VIII-konsentrater. Leopold I er en multisentret, randomisert, åpen fase I-III studie i tre deler. Del A bestod av en fase I crossover studie for å demonstrere farmakokinetisk ikke-underlegenhet for Kovaltry® sammenlignet med Kogenate®. Del B var en fase 2/3 studie for å evaluere sikkerhet og effekt av octotog alfa (Kovaltry®) for profylakse og ved behov behandling. Del C evaluerte effekt og sikkerhet av octotog alfa (Kovaltry®) ved større operasjoner. Pasientgrunnet fra Leopold I og Leopold kids besto av menn i alle aldersgrupper, med alvorlig hemofili A.

Dersom octotog alfa (Kovaltry®) tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor VIII-konsentrater, f.eks. Kogenate®. I den aktuelle Leopold I studien er som nevnt Kogenate® komparator. SLV mener at faktorkonsentrater med lengre halveringstid som forlenger faktor VIII-aktivitet i plasma, kan være mer praktisk for pasienter som behandles profylaktisk. Ved å redusere injeksjonsfrekvens vil pasientene få større fleksibilitet, som potensielt kan føre til bedre etterlevelse. I følge SLV viser den kliniske effekt-dokumentasjonen mer fordelaktig farmakokinetisk profil hos Kovaltry® sammenlignet med Kogenate®, men at dette neppe har betydning i klinisk praksis. Uttalelser fra kliniske eksperter støtter denne antakelsen.

Leopold I studien er utført uten kontrollarm, det er da ikke mulig å vurdere bivirkningsprofilen til Kovaltry opp mot konvensjonelle faktor VIII- produkter (Kogenate®). En komplikasjon ved faktorbehandlingen, er kroppens utvikling av nøytraliserende antistoffer, såkalte inhibitorer, mot eksogen tilført faktor. SLV mener imidlertid at LEOPOLD studien har vist at octotog alfa tolereres godt m.h.t. inhibitordannelse.

Octotog alfa doseres med utgangspunkt i pasientens vekt. Det gis som injeksjoner to til tre ganger per uke. Det anbefales at faktor VIII-nivåene i blodet måles, og at dosen justeres basert på dette. Dosering fra Leopold studiene er i samsvar med godkjent dosering for Kovaltry i preparatomtalen. I løpet av studieperioden på ett år (Leopold I) og 50 dager (Leopold Kids) ble det ikke observert inhibitordannelser.

I følge SLV kan den blødningsstoppende effekten anses å være lik blant de rekombinante faktor VIII konsentratene. Det er nok de farmakokinetiske egenskapene som skiller produktene fra hverandre. Kovaltry® er mer langtidsvirkende enn Kogenate® og pasientene vil da få større fleksibilitet hvis Kovaltry® benyttes ved at injeksjonsfrekvensen reduseres.

I den helseøkonomiske modellen presenterer produsenten to scenarier på legemiddelkostnader; (1) laveste og (2) høyeste doseringsregime av Kovaltry® og Kogenate®. Kovaltry® er et rimeligere alternativ ved det laveste doseringsregimet. Ved høy dosering er kostnadene like mellom preparatene. SLV har i sine beregninger tatt utgangspunkt i en voksen pasient, siden denne vil ha et høyere forbruk. Analysene gjelder for pasienter som får profylaktisk behandling. Forbruket av preparatene i den helseøkonomiske modellen er basert på anbefalte dosering fra produktens preparatomtale. I preparatomtalen er dosering av Kovaltry® og Kogenate® omtrent tilsvarende ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A. Det vil i klinisk praksis ikke være forskjell av betydning i gjennomsnittlig forbruk av Kovaltry® og Kogenate®.

SLV vurderer at effekt av Kovaltry® anses å være omtrent lik effekt av andre faktor VIII preparater, det samme gjelder for bivirkningsprofilen. SLV konkluderer med at Octotog (Kovaltry®) kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor VIII-preparater. Det antas at Kovaltry® ikke vil utvide bruken av faktor VIII-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av Kovaltry® vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. SLV mener at det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av gammel og ny formulering av octokog alfa er lik.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV anser pasientgrunnet fra kliniske studiene som relevant og overførbart til den norske pasientpopulasjonen.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei. SLV konkluderer med at octotog (Kovaltry®) kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor VIII-preparater.

	Metode	Kommentar
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. Octotog (Kovaltry®) bør inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor VIII-preparater.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja. Octotog (Kovaltry®) bør inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor VIII-preparater.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Andre kostnader enn legemiddelkostnader er ikke inkludert i analysen. Disse er ifølge SLV minimale sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Vedlegg:

- Hurtig metodevurdering: [Hurtig metodevurdering - Oktokog alfa til behandling av hemofili A](#)
- Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 08. november 2016

Sak til beslutning – Oktokog alfa til behandling av hemofili A

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 27.10.2016 med tittel «ID-nr 2016_033: **Oktokog alfa til behandling av hemofili A**».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.11.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

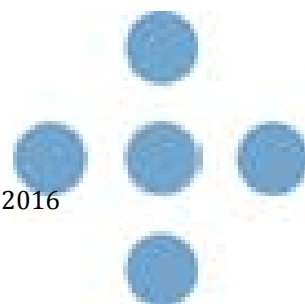
Sekretariatet
Bestillerforum RHF
E.mail: Nyemetoder@helsedir.no
Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 7.12.2016



Sak 80-2016

Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.
Saksdokumentene var ettersendt.*

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2 til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Beslutning om innføring eller ikke innføring av Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir) til behandlingen av kronisk hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år (med cirrhose) utsettes, inntil det foreligger en metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C.

Bodø, den 7. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir)

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 06.12.16

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 12.12.2016 sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at en beslutning om innføring eller ikke innføring av Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir) til behandlingen av kronisk hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år (med cirrhose) utsettes, inntil det foreligger en metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) til behandling av kronisk hepatitt C den 13.06.2016. Utgangspunktet var et metodevarsel. SLV har vurdert dokumentasjon som er innsendt av Gilead Sciences Norway AS. Saksbehandlingstiden for rapporten har vært 141 dager.

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne. Sofosbuvir/velpatasvir, som er de aktive virkestoffene i Epclusa® er begge direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C-virus (HCV).

Kronisk hepatitt C forårsakes av hepatitt C-virus (HCV). Anslagsvis er 20 000 - 30 000 personer i Norge smittet av HCV. Anslagsvis 70 – 80 % av disse har en kronisk hepatitt. De som utvikler kronisk infeksjon, vil ha ulik grad av leverfibroseutvikling. Etter 20 år har færre enn 20 % av de smittede utviklet leversykdom i form av kronisk hepatitt, levercirrhose eller leverkreft. Det er minst seks ulike genotyper (GT) og ca. 30 subtyper av viruset, og ulike genotyper dominerer i ulike deler av verden. I Norge er ca. 50 % av tilfellene GT3, ca. 40 % GT1 og ca. 10 % GT2. GT4, 5 og 6 er sjelden i Norge (< 1 %). Ulike genotyper responderer ulikt på behandling.

Målet med HCV-behandling er at pasienten skal bli virusfri og dermed hindre utvikling av levercirrhose, hepatocellulært karsinom (leverkreft) og leversvikt. Tidligere har HCV blitt behandlet med pegylert interferon og ribavirin, med eller uten tillegg av en proteasehemmer. En stor andel av pasientene blir varig virusfrie (oppnår SVR) med denne behandlingen, men interferon er forbundet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger. Fra 2014 har det kommet flere direktevirkende antivirale legemidler mot HCV. De nye direktevirkende

antivirale legemidler viser gjennomgående høye frekvens av varig virusrespons og har en gunstig bivirkningsprofil.

Fra mars 2016 er det vedtatt å bruke LIS (Legemiddelinnkjøpssamarbeid) spesialistgruppes anbefalinger for behandling av HCV i helseforetakene. Det betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingsalternativene.

Sofosbuvir + ribavirin (SOF + RBV) har til nå vært det eneste godkjente interferonfrie behandlingsalternativet ved genotype 2. Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) tas som en tablett daglig, det er en enklere dosering enn dagens behandling.

Dokumentasjonsgrunnet for sikkerhet og effekt ved godkjenning av Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) er basert på fire fase 3-studier. Studien ASTRAL-2 er relevant for metodevurderingen av Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) ved GT2. Dette er en direkte sammenligning av Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) og SOF + RBV, og det er denne studien som ligger til grunn for den legemiddeløkonomiske analysen. Varig virusrespons er et objektivt utfallsmål og påvirkes ikke av det aktuelle studiedesignet. Legemiddelet har vist en gunstig bivirkningsprofil. SLV har vurdert at studien er egnet for denne metodevurderingen. SLV har i tillegg gjort noen egne analyser, blant annet med realistisk scenario for norske forhold.

SLV har beregnet at merkostnadene per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for sofosbuvir/velpatasvir sammenlignet med SOF + RBV, er [REDACTED] NOK med maksimalpriser, og noe høyere med dagens LIS-priser ([REDACTED] NOK per QALY). SLV mener at sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) er en kostnadseffektiv behandling ved genotype 2 til pasienter over 40 år og til pasienter med cirrhose. Hvis prisen på SOF øker i neste LIS-anbud, vil dette forbedre kostnadseffektiviteten av sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®). I tillegg vil kostnadseffektiviteten av konkurrerende antivirale legemidler som bruker SOF i en kombinasjon bli dårligere. Det er Gilead som eier både SOF og sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®). Gjeldende LIS-pris for SOF er noe lavere enn maksimalpris. En innføring av sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) vil med dagens pris ha en budsjettvirkning på [REDACTED] NOK. Budsjettkonsekvensene kan påvirkes av vekst i antall pasienter med HCV genotype 2 som får behandling med antivirale midler samt LIS-anbudspriser og -anbefalinger.

Beslutningsforum har i sak 60-2016 bestemt at beslutningen om innføring eller ikke innføring av *Epclusa®* (*sofosbuvir/velpatasvir*) i behandlingen av kronisk hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år (med cirrhose) skal utsettes, inntil det foreligger en metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C.

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) bør inngå i LIS-anbud for HCV genotype 2 når det foreligger en metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C, det må da forutsettes lik eller lavere pris enn dagens pris for sofosbuvir/velpatasvir.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. SLV har gjort egne beregninger.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV har vurdert pasientpopulasjonen og kommentert at studieresultatene må brukes med varsomhet. Dette gjelder blant annet at det er forskjeller i aldersgruppene og forskjeller mellom studiesetting og klinisk setting. Majoriteten i pasientgruppen er injiserende rusmisbrukere. De har ofte flere sykdommer, og det er vanskeligere for dem å etterleve behandlingsregimer.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Bivirkninger forekom i mindre grad hos pasienter som fikk sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) enn hos pasienter som fikk SOF + RBV.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) kan inngå i LIS-anbudet for HCV genotype 2 når det foreligger en metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.

	Metode	Kommentar
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	En beslutning om innføring eller ikke innføring av Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir) til behandlingen av kronisk hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år (med cirrhose) utsettes, inntil det foreligger en metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Epclusa \(sofosbuvir/velpatasvir\) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2](#)
- Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 29. november 2016

Sak til beslutning – Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 17.11.2016 med tittel «Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 13.06.2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 29.11.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

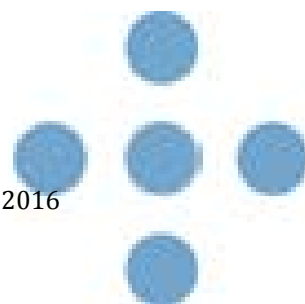
Helene Örtbagen
Sekretariatet
Bestillerforum RHF
E.mail: Nyemetoder@helsedir.no
Tlf.: 24 16 35 65

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 7.12.2016



Sak 81-2016

Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

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

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *nivolumab (Opdivo®) ved lungekreft* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Nivolumab (Opdivo®)* innføres til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.
2. Det forutsettes at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for legemidler til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.
3. Det forutsettes videre at det gis lik eller lavere pris enn dagens pris for Pembrolizumab (Keytruda®).

Bodø, den 7. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *nivolumab (Opdivo®) ved lungekreft*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 06.12.16

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 12.12.2016 nivolumab (Opdivo®) ved lungekreft

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at nivolumab (Opdivo®) kan innføres til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Fagdirektørene anbefaler at det forutsettes at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for legemidler til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Det forutsettes at det gis lik eller lavere pris enn dagens pris for Pembrolizumab (Keytruda®).

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

Bakgrunn

Bestillerforum ba den 26.09.2016 Statens legemiddelverk (SLV) om å gjennomføre en hurtig metodevurdering av nivolumab (Opdivo®) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Bristol-Myers Squibb var forslagsstiller. SLV har tidligere vurdert nivolumab (Opdivo®) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom og ikke-plateepitelkarsinom. Disse metodevurderingene omfattet alle pasienter uavhengig av PD-L1 uttrykk. Nivolumab (Opdivo®) var da ikke kostnadseffektiv og Beslutningsforum bestemte ikke å innføre Nivolumab (Opdivo®). Bristol-Myers Squibb har nå sendt inn dokumentasjon med helseøkonomisk analyse for positivt PD-L1 uttrykk. Saksbehandlingstiden har vært 32 dager.

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge. På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2013 ble det registrert 2856 nye tilfeller, og samme år døde 2162 pasienter av denne sykdommen. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft. Det er videre flere undergrupper av ikke-småcellet lungekreft, de navngis ut fra celletypen. De vanligste er plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Med utgangspunkt i tentative anslag på prognosetap kan denne sykdommen

klassifiseres som en meget alvorlig sykdom, med et relativt prognosetap på ca. 95 % (jf. rapport/bestilling 2014_04).

Nivolumab (Opdivo®) er godkjent til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. SLV har estimert at cirka 700 pasienter i året er aktuelle for behandlingen på denne indikasjonen. Nivolumab (Opdivo®) tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler, såkalt PD-1-hemmer. PD-1 hemmere kan stimulere kroppens egne immunceller til å angripe kreftceller. Nivolumab (Opdivo®) utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe svulstcellene. Nivolumab (Opdivo®) gis som intravenøs behandling annenhver uke. Den 26.09.2016 besluttet Beslutningsforum å innføre pembrolizumab (Keytruda®) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft, jf. sak 52-2016. Pembrolizumab (Keytruda®) gis som intravenøs behandling hver tredje uke.

På bakgrunn av retningslinjene mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er pembrolizumab. SLV ønsket en indirekte sammenligning for å kunne avgjøre om nivolumab og pembrolizumab er sammenlignbare med hensyn på effekt og bivirkninger og om de to legemidlene dermed kan inngå i et LIS anbud for NSCLC hos PD-L1 positive pasienter på like vilkår. I forbindelse med utviklingen av hvert enkelt legemiddel som virker på PD-L1/PD-1 har det blitt utviklet egne immunhistologiske testsystemer for PD-L1 analyse. De ulike firmaene har ulike testkit av forskjellige PD-L1 spesifikke antistoffer for immunhistologiske testsystemanalyser. Firmaet sendte inn dokumentasjon for sammenligning av testkit. Firmaet hadde også i tillegg til indirekte sammenligninger sendt inn dokumentasjon hvor Nivolumab (Opdivo®) er sammenlignet direkte med docetaxel (cellegift). SLV har gjort en totalvurdering av foreliggende dokumentasjonen og mener at analysenes som er levert, er tilstrekkelige og kan benyttes som grunnlag for å si at det sannsynligvis ikke er statistisk signifikant forskjell på totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse mellom nivolumab og pembrolizumab som andrelinjebehandling av PD-L1 positive pasienter med NSCLC.

SLV anbefaler at Nivolumab (Opdivo®) kan inngå i anbudsprosessen for andrelinjebehandling av pasienter med positivt PD-L1 uttrykk ved lokalavansert eller metastatisk NSCLC. Nivolumab (Opdivo®) og Pembrolizumab (Keytruda®) er tilsvarende legemiddel. HINAS (LIS) har også tidligere hatt disse på anbud for å få ned prisene på legemidlene, jf. sak 52-2016. Merkostnaden for pembrolizumab (Keytruda®) ble i følge SLVs beregninger i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling, jf. sak 52-2016.

Det antas at Nivolumab (Opdivo®) ikke vil utvide bruken av immunterapibehandling ved andrelinjebehandling av PD-L1 positiv NSCLC, men at det kan ta markedsandeler fra allerede eksisterende marked for PD-L1 hemmere. Innføring av Nivolumab (Opdivo®) på samme grunnlag som pembrolizumab (Keytruda®) vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivare tatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Det er generelt få bivirkninger ved bruk av disse immunmodulerende legemidlene. De viktigste bivirkningene er immunrelaterte, slik som hypo- eller hypertyreose, pneumonitt og leddsmerter.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Budsjettkonsekvensene ved innføring av Pembrolizumab (Keytruda®) er høye. Det antas at Nivolumab (Opdivo®) ikke vil utvide bruken av immunterapi behandling på denne aktuelle indikasjonen. Innføring av Nivolumab (Opdivo®) på samme grunnlag som pembrolizumab (Keytruda®) vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevede tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, under forutsetning av at legemiddelet inngår i LIS-anbud for legemidler til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Det forutsettes at det gis lik eller lavere pris enn dagens pris for Pembrolizumab (Keytruda®).
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Pembrolizumab (Keytruda®) gis hver tredje uke, mens Nivolumab (Opdivo®) gis annenhver uke. Beslutningsforum har tidligere vurdert PD-L1 hemmeren Nivolumab (Opdivo®) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom (9-2016) og ikke-plateepitelkarsinom (62-2016), uavhengig av PD-L1 uttrykk. Nivolumab (Opdivo®) ble da ikke innført.

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Nivolumab \(Opdivo\) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft \(NSCLC\)](#)
- Følgere fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 02. desember 2016

Sak til beslutning – Nivolumab (Opdivo) til andrelinjehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert november 2016 med tittel «Nivolumab (Opdivo) til andrelinjehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)»

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 26. september 2016. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten til gjennomgang. Alle medlemmene har klarert den 2. desember 2016 at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen,

Sara Skilhagen Thormodsén

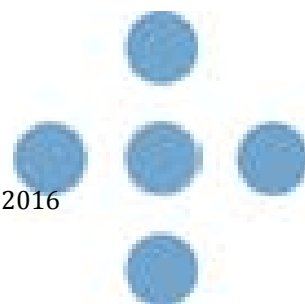
Sekretariat
Nye metoder
E-mail: Nyemetoder@helsedir.no
Tlf: + 47 482 46 886

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 5.12.2016



Sak 82-2016

Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B - oversikt

Formål

Det vises til møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. april 2016, sak 30-2016
Eventuelt - sak B ad. Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder.

Beslutningsforum for nye metoder fattet følgende beslutning:
Beslutningsforum for nye metoder ber Statens Legemiddelverk om å utarbeide og vedlikeholde en slik oversikt fortløpende. Oversikten legges frem i hvert møte i Beslutningsforum for nye metoder til orientering.

Vedlagt oversendes oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert pr. 5. desember 2016. Det har kommet inn åtte nye metodevurderinger (merket i **gult**) siden forrige oppdatering i oktober 2016.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder tas til orientering.

Bodø, den 5. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B – oversikt pr. 5. desember 2016

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	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

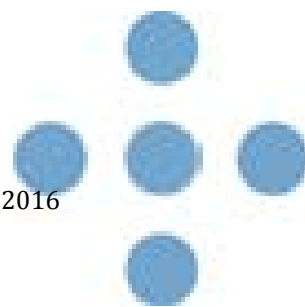
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakraft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekraft	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	Prostatakraft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakraft	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, plateepitelkarsin	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
	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-plateepitelkar	1,48 mill	Ikke besluttet enda
	ID2016_037	Epclusa	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 3	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ikke besluttet enda
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Ētrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	
	ID2016_037	Epclusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	1 074 503	

Møtedato: 12. desember 2016
Arkivnr.:
2014/182-209/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/dato:
Bodø, 5.12.2016



Sak 83-2016

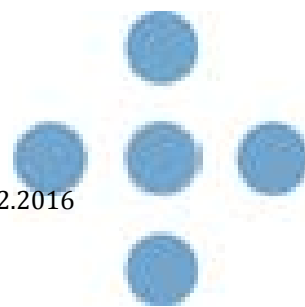
Eventuelt

Møtedato: 12. desember 2016

Arkivnr.:
2014/182/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 12.12.2016



Sak 84-2016

Referatsaker

Vedlagt oversendes kopi av følgende dokumenter:

1. E-post med vedlegg av 8. desember 2016 fra MSD Norge AS ad. Kommentar til Beslutningsforums behandling av Opdivo 12. desember 2016, jf. sak 81-2016
*Saken var etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt saksliste.
Kopi av e-post med vedlegg var lagt frem ved møtestart.*
2. E-post med vedlegg av 11. desember 2016 fra Marta Abelsen ad. Til beslutningsforum
*Saken var etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt saksliste.
Adm. direktør Lars Vorland redegjorde for e-posten og vedlegget under behandling av sak 81-2016.*

Forslag til beslutning:

Framlagte sak tas til orientering.

Bodø, den 12. desember 2016

Lars Vorland
Adm. direktør

Fra: Kvamme, Maria Knoph [<mailto:maria.kvamme@merck.com>]

Sendt: 8. desember 2016 16:13

Til: nyemetoder@helsedir.no; Knudsen Anne May <Anne.May.Knudsen@helse-nord.no>; Kristin Helene Svanqvist <kristin.svanqvist@legemiddelverket.no>; sykehus@legemiddelverket.no; asbjorn.mack@sykehusinnkjop.no; anne.helen.ognoy@sykehusinnkjop.no

Emne: Kommentar til Beslutningsforums behandling av Opdivo 12.desember 2016

Til

Beslutningsforum for nye metoder i spesialisthelsetjenesten v/Sekretariatet for nye metoder
Legemiddelinnkjøpssamarbeid
Statens legemiddelverk
Bestillerforum for nye metoder i spesialisthelsetjenesten v/Sekretariatet for nye metoder

In the agenda released Dec 6, for the Meeting in Decision Forum for New Methods Dec 12, 2016 MSD has read that it will be taken a decision on Nivolumab (Opdivo) to second-line treatment of locally advanced or metastatic PD-L1 positive non-small cell lung cancer (NSCLC). We have also read the Method Assessment which will be the basis for the decision. Since our product Keytruda has been chosen as comparator we allow ourselves to comment on some important points.

We noticed that the document does not discuss cost-effectiveness of Opdivo for second-line treatment of NSCLC and does not provide an ICER. Thus, we interpret that approval is contingent on a LIS-tender price versus Keytruda instead of a HTA assessment (Hurtig metodevurdering) including the cost-effectiveness of Opdivo. We do not agree with using this approach as outlined in the attached letter.

Kind regards,
On behalf of MSD (Norge) AS

Maria Knoph Kvamme, MPH, PhD
Market Access – Outcomes Research Manager



MSD Norge AS

Besøksadresse: Grønland 51, 3045 Drammen
Postadresse: Postboks 458 Brakerøya, N-3002 Drammen
Tlf.: +47 32 20 73 00 - Fax.: +47 32 20 73 10
Mob.: +47 93 08 32 21
Web: www.msd.no



*MSD Norway is an Eco-Lighthouse certified company.
Please consider the environment before printing this e-mail.*

Beslutningsforum for nye metoder
12DES2016 - saksdokumenter, offentlig utgave

Beslutningsforum for nye metoder i spesialisthelsetjenesten
v/Sekretariatet for nye metoder
Legemiddelinnkjøpssamarbeid
Statens legemiddelverk
Bestillerforum for nye metoder i spesialisthelsetjenesten
v/Sekretariatet for nye metoder

Drammen, December 8, 2016

**Comment on
Case 81-2016 Nivolumab (Opdivo) to second-line treatment of locally advanced or metastatic PD-L1 positive non-small cell lung cancer (NSCLC)**

In the agenda released on Dec. 6 for the Meeting in Decision Forum for New Methods Dec 12, 2016, MSD understands that a decision on Nivolumab (Opdivo) for second-line treatment of locally advanced or metastatic PD-L1 positive non-small cell lung cancer (NSCLC) will be taken. We have also read the Method Assessment which will be the basis for the decision. Since our product Keytruda has been chosen as comparator, we would like to comment on some important points.

We noticed that the document does not discuss cost-effectiveness of Opdivo for second-line treatment of NSCLC and does not provide an ICER. Thus, we interpret that approval is contingent on a LIS-tender price versus Keytruda instead of a HTA assessment (hurtig metodevurdering) of the cost-effectiveness of Opdivo. We do not agree with using this approach; the key issues we see are that the studies compared in the network-meta analysis (NMA) differ in significant ways in patient populations, there are faults in the data given for KN010, and the PD-L1 pre-specification differ between studies. Additionally, there is emerging evidence of differences in the two molecules and the clinical effectiveness seen in corresponding studies (1) (2).

We have objections to the comparison of KEYNOTE 010 (KN010) against Checkmate 017 and 057. The Norwegian Medicines Agency writes on page 13 in the Method Assessment; "The result is numerically in favor of nivolumab for both OS and PFS, but the confidence intervals contain 1 and nivolumab is non-inferior to pembrolizumab for both OS and PFS, ie the effect is comparable." We would like to highlight that a larger portion of patients (13%) in KN010 compared to CheckMate 017 (2%) and CheckMate 057 (2%) crossed over from the docetaxel arm to a PD-1 inhibitor therapy at data cutoff. Therefore the survival results can be confounded. We describe the main differences in the patient populations (Appendix 1).

We also see mistakes in the reference of KN010 data in the Method Assessment.

- 1) Page 9 under KN010 intervention. Patient number for 2 and 10 mg/kg is 344 for 2 mg and 346 for 10 mg. Total 690. And for the comparator it is 343 patients. (In total 1033 patients in KN010).
- 2) Page 14. There are 76 squamous patients and 240 non-squamous patients in the 2mg/kg arm. With OS HR 0.88 (0.55-1.39) for squamous and OS HR 0.68 (0.53-0.88) for non-squamous.

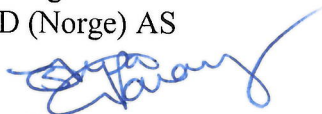


Additionally, there are differences with respect to pre-specification of PD-L1 levels in CheckMate 017 and 057 protocols compared to Keynote 010. The CheckMate 017 and 057 clinical trial protocols refer to 1%, 5%, and 10% for describing the patient population and then leave open the specific treatment effect analyses without any specification. In contrast, the selection of patients for Keytruda was developed in two systematic trials investigating PD-L1 predictive biomarker for 2L NSCLC:

- KN001: the PD-L1 biomarker was identified and prospectively validated. (In KN001 analytical validation of 50% cut off for PD-L1 (using 22C3 kit) were performed.)
- KN010: clinical validation of 1% cut off for PD-L1. Prospective validation of superiority of pembrolizumab vs. docetaxel in PD-L1 positive patients in 2L NSCLC.

Specific to the upcoming decision on Opdivo, we believe the HTA negotiation process should result in a cost-effectiveness evaluation and corresponding ICER, which are more appropriate than any comparisons to Keytruda. Given new evidence pointing to differences between Keytruda and Nivolumab (1) (2), price-only tendering is not appropriate. As both products will continue to differ in clinical results and indications for different patient populations, we would like to see contracting approaches per product that would secure value to patients and the health care sector. We look forward to further dialogue and collaboration to find an appropriate solution.

Kind regards
MSD (Norge) AS



Arpa Garay
Managing Director

Attachment 1

Differences between KEYNOTE-010 and Checkmate 017 and 057 trials

There are significant differences in patient characteristics between KEYNOTE-010 and Checkmate 017 and 057 trials that confound comparisons of pembrolizumab and nivolumab

KEYNOTE-010 included more patients with two or more prior therapies (29%) than CheckMate 017 (< 1%) or 057 (11%).

KEYNOTE-010 included more Asian patients than CheckMate 017 or 057 (21% vs. 2% and 3%, respectively). Patients from the Asian region treated with second-line chemotherapy have a favorable prognosis than patients from other regions on OS after controlling for other factors (3).

All *EGFR*-mutation–positive patients in KEYNOTE-010 were previously treated with *EGFR* tyrosine kinase inhibitor (TKI), while approximately two-thirds of *EGFR*-mutation–positive patients in CheckMate 057 were previously treated with *EGFR* TKI.

More patients randomized to the docetaxel arm crossed over to a PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy as poststudy anticancer therapy in KEYNOTE-010 than in CheckMate 017 and 057 (13% vs. 2% and 2%, respectively).

The docetaxel arm of CheckMate 017 had a lower median OS (6 months) than the historical controls (~7.4 to 8.7 months) in previously treated patients with squamous NSCLC (3) (4). The low OS in the docetaxel arm favors nivolumab based on comparisons of relative efficacy.

These significant differences are listed here:

Key Differences between KEYNOTE-010 and CheckMate 017 and 057 Trials

Key Differences	KEYNOTE-010	CheckMate 017	CheckMate 057
Baseline characteristics			
Number of patients	1,033	272	582
Patients with ≥ 2 prior therapies	29%	1%	11%
Patients of Asian ethnicity	21%	2%	3%
Patients with <i>EGFR</i> mutations previously treated with <i>EGFR</i> TKI	100%	NR	65% (53/82)
Efficacy data			
Minimum follow-up	7 months	11 months	13.2 months
Median overall survival in docetaxel arm	8 months	6 months	9.4 months
Patients switching from docetaxel arm to PD-1 inhibitor therapy	13%	2%	2%

EGFR = epidermal growth factor receptor; NR = not reported; PD-1 = programmed death-1; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Sources: (5) (6) (4) (7).

Because more randomized patients (13%) in KEYNOTE-010 than in CheckMate 017 (2%) and CheckMate 057 (2%) switched from the docetaxel arm to a PD-1 inhibitor therapy at data cutoff, OS results can be confounded.

MSD have now presented updated results from KN 010 with

- 6 months of additional follow-up for KN 010 (March 31, 2016 data cutoff) at ESMO 2016, where minimum follow-up was 11.7 mos.
- 12 months of follow-up for KN 010 (Sept 30, 2016 data cutoff) at WCLC 2016 two days ago, where minimum follow-up was 18 mos. (reported as 1.5 years)

We learn from these updates of Keynote 010 that the hazard ratios are virtually unchanged relative publication (Herbst et al. Lancet 2016) which used Sept 30, 2015 cutoff.

Upon request, we can provide additional documentation on ESMO and WCLC abstracts.

References

1. *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR**. 2016, The New England Journal of Medicine. PMID 27718847.
2. *CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs. investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1-positive NSCLC*. **Socinski Mark A, Creelan Benjamin, Horn Leora, Reck Martin, Paz-Ares Luis, Steins Martin, Felip Enriqueta, van den Heuvel Michel, Ciuleanu Tudor Eliade, Badin Firas, Ready Neal, Hiltermann T. Jeroen N., Nair Suresh, Juergens Rosalyn, Peters Solange**. s.l. : ESMO, 2016.
3. *Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC)*. . **Garon EB, Leigh NB, Rizvi NA, Blumenschein GR, Balmanoukian AS, Eder JP, et al**. ASCO Meeting Abstracts. 2014c;32(15 Suppl):8020. .
4. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. **Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al**. 387 (10027), Apr 2016, Lancet, Vol. 9, ss. 1540-50.
5. *Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. **Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al**. 17, 2015, N Engl J Med, Vol. 373, ss. 1627-39.
6. *Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer*. **Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al**. 2, 2015, N Engl J Med, Vol. 373, ss. 123-35.
7. **Merck**. *KEYNOTE-010 clinical study report P010V01*. s.l. : Merck Sharp and Dohme Corp, 2015.

Videresendt melding:

Fra: Marta Abelsen <abelsenmarta@gmail.com>

Dato: 11. desember 2016 kl. 22.52.01 CET

Til: Fanghol Kristian <Kristian.Fanghol@helse-nord.no>

Emne: Til beslutningsforum

Hei!

Marta Abelsen her, igjen. Jeg har skrevet et innlegg om mine tanker rundt Beslutningsforum og møtet deres som finner sted i morgen. Du må gjerne videresende denne teksten til din sjef Lars Vorland, dersom du finner det passende.

Med vennlig hilsen Marta

Klokka 09:30 mandag 12. desember skal Beslutningsforum igjen ta stilling til hvilke legemidler som skal tas bruk i norske sykehus. Blant de legemidlene som vurderes, er Nivolumab – et legemiddel også kjent som immunterapi, som kan brukes til å behandle lunge- og nyrekreft.

Innen klokka 12:00 mandag 12. desember har nok media gått ut for å fortelle hva som ble utfallet. Mange er spente på hva som blir resultatet. Spørsmålet rundt Nivolumab har vært drøftet tidligere. For knappe to måneder siden falt siste ”nei”. Kostnadene er for høye, i forhold til gevinsten, fastslo Beslutningsforum – med Lars Vorland, direktør i Helse-Nord, i spissen. *Prisen per QALY, det vil si kvalitetsjusterte leveår, er for høy.*

Hvordan føles det å være den som avgjør hvor mye et leveår er verdt? Hvordan føles det å være den som avgjør om min far får livsforlengelse? I deres tabeller er min far bare én. Én av rundt 150 nyrekreftsyke i Norge, som er aktuelle for den omtalte medisinen.

For meg er pappa ikke én, han er tusen. Han er sjåfør, han er matpakke-smører, kokk, gitarist, journalist, lærer. Han er den som hver kveld leste Donald Duck til oss på sengekanten, da vi var små. Han er også uheldig. Jævlig uheldig. Fordi hans kreft er *ikke vanlig nok* til at staten vil ta seg råd til medisinen som *kan* gi reell livsforlengelse. Synd for oss.

Dersom morgendagens møte ender med avslag, er det nok et slag i magen for mange. For de 900 lungekreftsyke som er aktuelle for medisinen; for de 150 nyrekreftsyke. Dersom morgendagens møte ender med avslag, betyr det en ny omgang med venting. Venting på neste runde. Venting betyr usikkerhet, redsel og frustrasjon. Venting betyr ikke bare *se, men ikke rør* – for noen betyr det *vent, og dø imens*. Noen vil ikke overleve til å se ”neste runde”. Under *noen* går kanskje min far, og oss rundt.

Fordi tid er penger. *Tid* er levetid som renner ut. Vi har ikke tid til å vente. Derfor sender jeg en et håp i retning Lars Vorland og

Beslutningsforum. Jeg håper at min familie får mer tid sammen, før vi før eller senere blir én mindre i flokken.

Jeg håper at du, Vorland – finner min fars liv, og andre i samme båts liv, nok verdt. Makten sitter hos deg. Hos oss sitter bare håpet. Og i situasjoner som denne føles det så ufattelig lite verdt.