



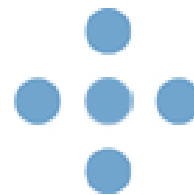
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 12.12.2022

Kl.: 09.00 – 10:30

Sted: Teams



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

Kopi:

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

Deres ref.

Vår ref.:
22/00028

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

Sted/Dato:
Oslo, 12. desember 2022

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 12. desember 2022 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 12. desember 2022 klokka 09:00 – 10:30
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

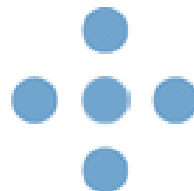
Vedlegg

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 160–2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

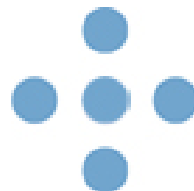
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 12. desember 2022.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 160-2022	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 161-2022	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 21. november 2022
Sak 162-2022	ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi
Sak 163-2022	ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer
Sak 164-2022	ID2019_029 Larotrektnib (Vitrakvi) som monoterapi til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for
Sak 165-2022	ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon
Sak 166-2022	ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Sak 167-2022	ID2021_086 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon
Sak 168-2022	ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Sak 169-2022	ID2022_032 Abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft
Sak 170-2022	ID2021_138 Abirateron i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata
Sak 171-2022	ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel
Sak 172-2022	ID2022_045 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulødem (DME)
Sak 173-2022	ID2022_046 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)
Sak 174-2022	ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII - Revurdering
Sak 175-2022	ID2021_054 Pegcetacoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder
Sak 176-2022	ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling – Revurdering
Sak 177-2022	ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi – revurdering
Sak 178-2022	Konseptgodkjenning – alternativ prisavtale nusinersen (Spinraza) og risdiplam (Evrysdi) til behandling av voksne med type 2 og 3 og barn med type 3B spinal muskelatrofi. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
Sak 179-2022	Rutine ved publisering av offentlige sakspapirer fra møtene i Beslutningsforum for nye metoder på nettsidene
Sak 180-2022	Eventuelt

Oslo, 5. desember 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 161- 2022 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. november 2022

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 21. november 2022 til godkjenning.

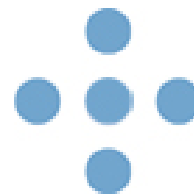
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. november 2022 godkjennes.

Oslo, 5. desember 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. november 2022



Protokoll – (godkjent)

Vår ref.:
22/00028

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

Sted/Dato:
Oslo, 12.12.2022

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	21. november 2022 klokka 09:00 – 10:00
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen / Teams

Tilstede

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

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Olav V. Slåttebrekk, assisterende helsedirektør (observatør)

Sak 148-2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 149-2022 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 18. oktober 2022 og ekstramøte i Beslutningsforum for nye metoder 27. oktober 2022

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 18. oktober 2022 godkjennes.

Protokoll fra ekstramøte i Beslutningsforum for nye metoder 27. oktober 2022 godkjennes.

Sak 150-2022 ID2019_104 Enzalutamid (Xtandi) i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft som ikke er aktuell for kjemoterapi

Beslutning:

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

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

1. Enzalutamid (Xtandi) innføres i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft som ikke er aktuell for kjemoterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 151-2022 ID2017_054 Abirateron til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi - Revurdering

Beslutning:

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

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

1. Abirateron innføres til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi
2. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
3. Fagdirektørene bes vurdere og eventuelt beslutte om abirateron kan innføres uavhengig av om pasientene er egnet for kjemoterapi.
4. Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.
5. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.12.2022.

**Sak 152-2022 ID2021_008 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 ($i \geq 50$ % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har
- lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling eller
- metastatisk NSCLC**

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av

beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Cemiplimab (Libtayo) innføres som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har:
enten
 - lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
 - metastatisk NSCLC
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk i forbindelse med oppstart av neste onkologianbud.

Sak 153-2022 ID2020_037 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling

Beslutning:

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

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

1. Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.
2. Pasienter med manglende effekt skal ikke skifte mellom akalabrutinib og ibrutinib.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

4. Behandlingen kan tas i bruk i forbindelse med oppstart av neste onkologianbud.

Sak 154-2022 ID2021_010 Zanubrutinib (Brukinsa) til behandling av Waldenströms makroglobulinemi

Beslutning:

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

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

1. Zanubrutinib (Brukinsa) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.12.2022.

Sak 155-2022 ID2021_132 Brolucizumab (Beovu) til behandling av voksne med nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem

Beslutning:

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

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

1. Brolucizumab (Beovu) innføres ikke til behandling av voksne med nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem.

2. Det er påvist økt forekomst av alvorlige bivirkninger ved bruk av brolocizumab (Beovu).
3. Prisen er for høy.

Sak 156-2022 ID2021_013 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling

Beslutning:

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

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

1. Bimekizumab (Bimzelx) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud og behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 157-2022 ID2021_044 Glukarpidase (Voraxaze) til behandling av toksiske virkninger ved metotreksatbehandling

Beslutning:

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

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

1. Glukarpidase (Voraxaze) innføres til behandling av toksiske virkninger ved metotreksatbehandling.
2. Bruk og lagerhold skal skje i henhold til anbefalinger fra Giftinformasjonen.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.01.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 158-2022 ID2019_050 Buprenorfin (Subutex depotinjeksjonsvæske) til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år

Beslutning:

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

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

1. Subutex depotinjeksjonsvæske (buprenorfin depotinjeksjonsvæske) innføres ikke til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år.
2. Prisen for legemidlet er for høy. Det er ikke dokumentert eventuelle fordeler ved Subutex depotinjeksjonsvæske som kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 159-2022 Eventuelt

Ingen saker under eventuelt.

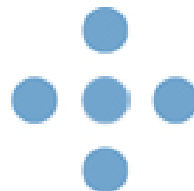
Oslo 05. desember 2022

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Hilde Rolandsen
Helse Nord RHF



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 162 – 2022 ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) innføres til behandling av moderat til alvorlig unipolar depresjon, som et alternativ for pasienter med moderat til alvorlig unipolar depresjon som ikke ønsker, ikke responderer på, eller får alvorlige bivirkninger av medikamentell behandling eller elektrokonvulsiv behandling (ECT).
2. Transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) innføres til behandling av slagindusert afasi. Behandlingen skal kun tilbys i kombinasjon med språktrening.
3. Behandlingen skal, for både depresjon og slagindusert afasi, initieres, følges opp og avsluttes i spesialisthelsetjenesten.

4. Transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) innføres ikke til behandling av primær progressiv afasi. Kunnskapsgrunnlaget om effekter av tDCS hos pasienter med primær progressiv afasi er for usikkert.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) innføres til behandling av moderat til alvorlig unipolar depresjon, som et alternativ for pasienter med moderat til alvorlig unipolar depresjon som ikke ønsker, ikke responderer på, eller får alvorlige bivirkninger av medikamentell behandling eller ECT.

Fagdirektørene anbefaler at transkraniell likestrømsstimulering innføres til behandling av slagindusert afasi. Behandlingen skal kun tilbys i kombinasjon med språktrening.

Behandlingen skal, for både depresjon og slagindusert afasi, initieres, følges opp og avsluttes i spesialisthelsetjenesten.

Fagdirektørene anbefaler at transkraniell likestrømsstimulering ikke innføres til behandling av primær progressiv afasi. Kunnskapsgrunnlaget om effekter av tDCS hos pasienter med primær progressiv afasi er for usikkert.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet fikk i mai 2021 i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utføre en forenklet metodevurdering av *ID2021_057 transkraniell likestrømsstimulering av depresjon og afasi*. På bakgrunn av kunnskapsgrunnlagets omfang og fagfellenes innspill ble imidlertid oppdraget levert som en fullstendig metodevurdering med undersøkelser av effekt og sikkerhet. Det er også utført en vurdering av kostnader ved behandlingsmetoden.

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

Fra metodevurderingen

Beskrivelse av sykdommene

Depresjon

Sentrale symptomer ved depresjon er senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi. Enkelte pasienter opplever gjentatte episoder med depresjoner, og en eller flere episoder med økt energi og overaktivitet (hypomani) eller ukritisk atferd med hevet stemningsleie (mani). Denne formen for depresjon kalles bipolar depresjon og er mer alvorlig enn unipolar depresjon, som kun innebærer depressive episoder. Det anslås at hver femte person vil oppleve depresjon i løpet av livet. Depresjon er en sterk risikofaktor for å falle ut av inntektsgivende arbeid i kortere eller lengre tid, og en viktig medvirkende faktor til uførhet. Verdens helseorganisasjon rangerer depresjon på fjerdeplass over de lidelser som medfører størst tap av livskvalitet og leveår i verden. Depresjon er også i stor grad en tilbakevendende lidelse. En undersøkelse av personer som har blitt behandlet for depresjon, viste at to tredeler opplevde ny depresjon i løpet av en tiårs periode. Klinisk depresjon deles inn i mild og moderat depressiv episode og alvorlig depressiv episode med eller uten psykose, tilbakevendende depresjon og depresjon i bipolar lidelse. Diagnostiseringen gjøres ved å kartlegge varighet og antall symptomer gjennom klinisk intervju med pasienten. I tillegg anbefales bruk av standardiserte hjelpemidler for vurdering av depresjonsdybde, og som hjelpemiddel til å følge opp behandling.

Afasi

Afasi er språkvansker som skyldes en ervervet skade eller sykdom i hjernen. Graden av afasi kan variere fra lette vansker til sterkt nedsatt språkfunksjon med liten evne til å snakke, forstå tale, lese og skrive. Afasi kan føre til mindre aktivitet og sosial deltagelse, ensomhet og uførhet. Symptomene avhenger av hvilken del av hjernen som er skadet og omfanget av skaden. Hjerneslag er den vanligste årsaken til afasi. Norsk hjerneslagregister rapporterer at cirka 9000 personer rammes av hjerneslag i Norge hvert år og om lag 30 % av disse får afasi. Ved afasi etter hjerneslag, opptrer symptomene akutt og tilstanden vil i de fleste tilfeller være relativt stabil etter noe tid.

Afasi kan også forårsakes av en degenerativ hjernesykdom. Degenerative hjernesykdommer kjennetegnes av gradvis tiltakende celledød i hjernen, og etter hvert utvikling av demens. Når afasi er det første fremtredende (dominerende) symptomet i en degenerativ hjernesykdom, kalles det primær progressiv afasi. De to vanligste demensformene som kan forårsake primær progressiv afasi er Alzheimers sykdom og frontotemporal demens. Ved primær progressiv afasi opptrer symptomer gradvis, og med tiden forverres afasisymptomene og andre symptomer kommer i tillegg. Det finnes ikke sikre tall for forekomst av primær progressiv afasi, men det er antydning en prevalens på 3-4/100 000.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Depresjon

Ved milde former for depresjon tilbys rådgivning og strukturert psykologisk behandling (kognitiv terapi og/eller psykoterapi). Medikamentell behandling med antidepressiva vurderes når depresjonen ikke responderer på ikke-medikamentelle tiltak, og hos pasienter som tidligere har hatt moderate og alvorlige depresjoner. Hvis tiltak som psykoterapi og medikamentell behandling ikke gir effekt, kan elektrokonvulsiv behandling (ECT) vurderes. ECT innebærer at en liten mengde elektrisk strøm sendes gjennom en del av hjernen mens pasienten er under narkose og får muskel-avslappende midler. Dette utløser et kortvarig krampeanfall. ECT kan gis som serie eller vedlikeholds-behandling. En ECT-serie gis for å behandle en depressiv episode, mens vedlikeholds-ECT gis for å motvirke risiko for tilbakefall av depresjon. Pasienter som får ECT-serie vil vanligvis være innlagt i psykiatrisk sykehus under behandlingen. Etter ECT kan det oppstå bivirkninger som konsentrasjons- og hukommelsesproblemer. Medikamentell behandling kan også gi alvorlige bivirkninger.

Afasi

Afasi behandles med språktrening hos logoped, enten ved direkte behandling som tar sikte på å bedre språkfunksjonen i seg selv, eller indirekte, med kompenserende tiltak for å bedre funksjonell kommunikasjon. Mange pasienter har begrenset utbytte av eksisterende terapeutiske muligheter.

Pasientgrunnlag

Det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter med depresjon som vil være aktuelle for tDCS-behandling. For pasienter med afasi, så kan tDCS være aktuelt for ca. 1/3 av de som rammes av slagindusert afasi, det vil si ca. 1000 pasienter årlig. For pasienter med primær progressiv afasi har fagekspertene antydnet at tDCS kan være aktuelt for nesten alle siden afasi er en dominerende årsak til sosiale problemer og funksjonssvikt.

Beskrivelse av tiltaket

Behandling med transkraniell likestrømsstimulering

Transkraniell likestrømsstimulering (transcranial direct current stimulation; tDCS) er en ikke-invasiv metode for å stimulere hjernen. To elektroder (anode og katode) plasseres på hodebunnen til pasienten og deretter gis en svak elektrisk strøm som påvirker underliggende kortikale områder. Typisk gis 1-2 mA likestrøm i løpet av 10-30 minutter ved å benytte en bærbar batteridrevet stimulator, og behandlingen gjentas daglig i 2-4 uker. Pasienten er våken under behandlingen og trenger ikke narkose eller muskelavslappende midler. Behandlingen kan gis av helsepersonell på klinikk, og/eller gjennomføres av pasienten i eget hjem dersom pasienten får låne utstyr og gis tilstrekkelig opplæring. Antall behandlingsserier per år anslås å være 1-2 for pasienter med depresjon, og 1-4 for pasienter med afasi.

Hensikten med tDCS er å modulere aktiviteten i korteks (depolarisere og hyperpolarisere neuroner). Dette innebærer en endring i hvilemembranpotensialet og når korteks utsettes for stimulering med tDCS over tid (minimum 10 minutter), vil disse endringene vedvare etter at stimuleringen avsluttes. Både depresjon og afasi er forbundet med nedsatt kortikal aktivitet. En sentral mekanisme med tDCS er derfor å stimulere denne aktiviteten. Flere studier har påvist klinisk effekt av tDCS hos pasienter med depresjon og afasi.

Effektdokumentasjon

Det ble identifisert relevante randomiserte studier i systematiske oversikter og egne systematiske litteratursøk. 25 studier om tDCS for depresjon, 27 studier om tDCS for slagindusert afasi, og 2 studier om tDCS for primær progressiv afasi ble inkludert.

I studiene ble tDCS sammenlignet enten med sham-tDCS (placebo) eller antidepressiva (ved depresjon). Deltagere som ble randomisert til antidepressiva fikk sertralin (50 mg/dag) i to studier, escitalopram (10 eller 20 mg/dag) i en studie, og venlafaksin (minst 150 mg/dag) i en studie, i tillegg til sham-tDCS.

I primærstudiene som er inkludert i denne metodevurderingen ble tDCS-behandling gitt én gang per dag, fem dager i uken, og i perioder opptil fire uker. Videre varte de fleste behandlingene 20-30 minutter og brukte en strømstyrke på 1-2 mA. Disse innstillingene er godt innenfor anbefalingene som ble gitt i en omfattende oppsummering av sikkerhet ved tDCS som ble publisert av et bredt panel av forskere i 2016. I denne oppsummeringen konkluderte forfatterne med at behandlingstider ≤ 40 minutter og strømstyrker ≤ 4 mA er trygt.

Utfall av studiene ble målt både ved behandlingsslutt og 2-7 uker etter behandling (depresjon), eller 1-6 måneder etter behandling (slagindusert afasi). Utfallsmål i studiene på depresjon inkluderte skår fra validerte depresjons-skjemaer, remisjon og respons, mens utfallsmålene i afasi-studiene inkluderte alle mål for språkfunksjon. I tillegg hadde begge gruppene med mål på bivirkninger/ uønskede effekter, frafall, arbeidsdeltakelse og helserelatert livskvalitet.

Studiene viser generelt at behandlingsformen tolereres godt, og bivirkninger rapporteres som milde og forbigående. De vanligste bivirkningene er kløe eller lett prikking under elektrodene. Bivirkninger som konsentrasjonsvansker og hukommelsesforandringer som kan forekomme ved ECT forekommer ikke ved tDCS.

Resultatene viste at tDCS sannsynligvis reduserer depresjonssymptomer hos pasienter med moderat til alvorlig depresjon. Effekten av tDCS ser ikke ut til å være større enn effekten av antidepressiver. Hos pasienter med slagindusert afasi bedres trolig språkfunksjon når behandlingen kombineres med språktrening. Kunnskapsgrunnlaget om effekten av tDCS for primær progressiv afasi er svært usikkert.

Oppsummeringstabell: Effekt av tDCS for depresjon og slagindusert afasi

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere	Tillit til effektestimatet (GRADE)
	sham-tDCS	tDCS			
tDCS for depresjon					
Depresjonsskår	-	SMD 0,60 SD lavere (0,81 lavere til 0,38 lavere)	-	472	⊕⊕⊕○ Middels ^a
Respons	237 per 1 000	471 per 1 000 (350 til 672)	RR 1.99 (1,48 til 2,67)	411	⊕⊕⊕⊕ Høy
Remisjon	134 per 1 000	267 per 1 000 (175 til 410)	RR 1.99 (1,30 til 3,05)	411	⊕⊕⊕○ Middels ^a
Frafall fra behandling	89 per 1 000	69 per 1 000 (45 til 110)	RR 0.78 (0,50 til 1,23)	1062	⊕⊕○○ Lav ^{b,c}
tDCS for slagindusert afasi					
Funksjonell kommunikasjon	-	SMD 0,29 SD høyere (0,11 lavere til 0,69 høyere)	-	103	⊕⊕⊕○ Middels ^b
Benevnning av substantiv	-	SMD 0,66 SD høyere (0,27 høyere til 1,12 høyere)	-	113	⊕⊕⊕○ Middels ^a
Benevnning av verb	-	SMD 0,94 SD høyere (0,28 lavere til 2,16 høyere)	-	12	⊕⊕○○ Lav ^{b,d}
Frafall fra behandling og alvorlige bivirkninger	70 per 1 000	49 per 1 000 (25 til 95)	RR 0.69 (0,35 til 1,35)	428	⊕⊕⊕○ Middels ^b

Effekt mål i tabellen ble målt 2-7 uker etter behandling for depresjon og 1-6 måneder etter behandling for slagindusert afasi.

a. Bredt konfidensintervall som omfatter større og mindre effekter

b. Bredt konfidensintervall som både omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger

c. Høy risiko for skjevheter i flere studier

d. Lavt antall deltakere (lav statistisk styrke)

FHI sin vurdering

Kunnskapsgrunnlaget om tDCS for depresjon og slagindusert afasi besvarer i stor grad problemstillingene i denne metodevurderingen.

Depresjonsstudiene inkluderte hovedsakelig deltakere med moderat til alvorlig depresjon. Effektdataene er derfor gyldig for denne pasientgruppen og ikke nødvendigvis overførbare til pasienter med mild depresjon. Kunnskapsgrunnlaget er også svakere for bipolar enn for unipolar depresjon, men subgruppeanalyse ga ikke grunn til å tro at effekten av tDCS er forskjellig for de to indikasjonene.

tDCS-behandling bedrer sannsynligvis språkfunksjon for pasienter med slagindusert afasi når behandlingen kombineres med språktrening sammenlignet med språktrening alene. For slagindusert afasi kombinerte de fleste studiene tDCS med språktrening, og vi vet ikke hvilke effekter tDCS-

behandling alene ville hatt. I norsk sammenheng vil det nok også være mest aktuelt å kombinere tDCS med språktraining.

Antallet deltakere i studiene som undersøkte effekten av tDCS for primær progressiv afasi var ikke tilstrekkelig stort til å kunne oppdage klinisk relevante forskjeller (lav statistisk styrke). Nye studier som undersøker effekten av tDCS for primær progressiv afasi er derfor nødvendig.

tDCS fører ikke til økt frafall fra behandling eller alvorlige bivirkninger, men milde forbigående bivirkninger må forventes. Kunnskapsgrunnlaget for effekten av tDCS for primær progressiv afasi er svært usikkert. Effektene av tDCS var mer fremtredende etter oppfølgingsperioden, for både depresjon og slagindusert afasi, sammenlignet med målingene ved behandlingsslutt. Dette tyder på at effekten av tDCS øker over tid, også etter behandlingen er avsluttet. Om denne effekten vedvarer er usikkert, da oppfølgingstiden i studiene er relativt kort.

Kunnskapsgrunnlaget gir ingen holdepunkter for å tro at tDCS kan ha alvorlige bivirkninger eller føre til uønskete hendelser. For at behandlingen skal være trygg er det likevel viktig at man ikke gir mer og/eller sterkere tDCS-behandling enn det som er utprøvd og dokumentert.

FHI har vurdert tillit til resultatet i studiene ved hjelp av GRADE-systemet. Det oppgis middels til høy tillit til effektestimaterne for depresjon etter oppfølgingsperioden, og hovedsakelig middels tillit til effektestimaterne for språkfunksjon med slagindusert afasi.

Tilleggsinformasjon

I dialog med fagmiljøet er det kommet innspill om at behandling av depresjon bør avgrenses til unipolar depresjon på grunn av risiko for utvikling av mani ved behandling av bipolare lidelser.

Helseøkonomi

For å gjøre en kostnadsvurdering av tDCS for pasienter med depresjon og afasi, ble det gjort antagelser omkring hvordan behandlingen kan utføres i poliklinikk og i hjemmebehandling. Antakelsene er gjort i samråd med fageksperter og leverandører, men er allikevel noe usikre. Ressursbruk og kostnader kan derfor være både over- og underestimert.

Depresjon

En behandlingsserie med tDCS for pasienter med depresjon koster 15 964 kr i hjemmebehandling og 81 352 kr i poliklinikk. Hjemmebehandling er det alternativet som krever minst ressurser, siden det forventes at pasienter med depresjon kan gjennomføre tDCS-behandlingen på egenhånd, mens det i poliklinikk vil være behov for at en trent sykepleier følger opp under behandlingen. Ved påfølgende behandlingsserier i hjemmebehandling vil kostnaden bli ca 10 000 kr per behandlingsserie, da det antas at utstyr som svampeputer kan gjenbrukes hos samme pasient, samt at opplæring ikke lenger er relevant. Påfølgende behandlingsserier i poliklinikk vil koste 79 306 kr per behandlingsserie, med forutsetning om gjenbruk av svampeputer. Kostnader for ulike behandlingsalternativer ved førstegangsdepresjon er skissert ved hjelp av ulike scenarioer, [se tabell 19, side 71](#) i Metodevurderingen. Dette for å gi en indikasjon på hvordan kostnadene ved tDCS-behandling vil se ut i forhold til andre relevante behandlingsalternativer ved depresjon. Behandling med antidepressiver (sertralin, escitalopram eller venlafaksin), utgjør en årlig gjennomsnittskostnad på ca 1800 kr. Prisen kan variere rundt 1000-4000 kroner per medikament avhengig av dosering. Basert på antakelsene, vil oppfølging hos fastlege gi konsultasjonskostnader på ca 4600 kr, og konsultasjoner hos psyko-terapeut vil utgjøre en kostnad på ca 17 000 kr. Bruk av antidepressiver i kombinasjon med enten fastlegekonsultasjoner eller psykoterapi vil koste henholdsvis ca 6400 kr og ca 18 600 kr per pasient. To behandlingsserier med tDCS for en pasient i løpet av ett år vil koste ca 26 000 kr ved hjemmebehandling. Det er usikkerheter omkring merkostnaden ved behandlingen, ettersom man ikke vet hvilke behandlingsalternativ den nye metoden eventuelt vil fortrenge.

Afasi

En behandlingsserie med tDCS i kombinasjon med språktrening koster 33 253 kr for slagindusert afasi, og 30 589 kr for primær progressiv afasi i hjemmebehandling, og 73 585 kr for slagindusert afasi og 55 825 kr for primær progressiv afasi i poliklinikk. Ved påfølgende behandlingsserier i hjemmebehandling vil kostnaden bli 27 656 kr for slagindusert afasi og 25 880 kr for primær progressiv afasi, og henholdsvis 71 539 kr og 53 779 kr i poliklinikk.

FHI sin vurdering

Basert på det eksisterende datagrunnlaget er det ikke mulig å beregne hvorvidt tDCS er kostnadseffektivt, men det er beregnet anslagsvis kostnader basert på noen gitte antakelser. Personalkostnader er de store kostnadsdriverne, og hjemmebehandling er derfor mindre ressurskrevende enn poliklinisk behandling. Dersom tDCS skal brukes som hjemmebehandling bør enklere tDCS-apparater med begrenset mulighet for å velge innstillinger vurderes. Fra et pasientperspektiv er det lite å tape på å prøve tDCS-behandling. For å finne ut om tDCS er effektivt for den enkelte pasient er det likevel en forutsetning at pasienten er motivert for å fullføre en hel behandlingsserie. For pasienten vil det hovedsakelig være tid (som brukes for å administrere tDCS-behandlingen) som går tapt dersom behandlingen ikke skulle gi ønsket effekt.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Depresjon og afasi medfører tap av livskvalitet og risiko for uførhet. Vanlig behandling for depresjon er psykoterapi og antidepressiver, og for afasi gis språktrening. Transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) er en behandlingsmetode som innebærer mild stimulering av hjernen. Den kan gis sammen med standard behandling for depresjon og for afasi, eller i stedet for annen behandling for depresjon.

Resultatene viste at tDCS tolereres godt, og sannsynligvis reduserer depresjonssymptomer hos pasienter med moderat til alvorlig depresjon. Videre bedrer sannsynligvis behandling med tDCS språkfunksjon hos pasienter med slagindusert afasi når behandlingen kombineres med språktrening. Kunnskapsgrunnlaget om effekten av tDCS for primær progressiv afasi er svært usikkert.

FHI har vurdert tillit til resultatet i studiene ved hjelp av GRADE-systemet. Det oppgis middels til høy tillit til effektestimatene for depresjon etter oppfølgingsperioden, og hovedsakelig middels tillit til effektestimatene for språkfunksjon med slagindusert afasi.

For pasienter med moderat til alvorlig depresjon som ikke ønsker, ikke responderer på, eller får alvorlige bivirkninger av medikamentell behandling eller ECT, kan tDCS være et behandlings-alternativ.

Det er store usikkerheter omkring merkostnadene og budsjettkonsekvensene av eventuelt å innføre tDCS som metode for behandling av depresjon og afasi. Dette avhenger i stor grad av hvor store pasientgrupper som tilbys/ønsker å benytte seg av behandlingen, samt hvorvidt den tilbys i poliklinikk eller som hjemmebehandling. Hjemmebehandling er det minst kostnadsdrivende alternativet. Det vil også være et spørsmål om hvilke behandlingsalternativ tDCS fortrenger. Finansieringsansvaret for store deler av depresjonsbehandlingen som gis i dag, ligger til folketrygden, og rehabilitering og språktrening ved slagindusert afasi foregår både i spesialisthelsetjenesten og kommunene.

Fagdirektørene anbefaler at transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) innføres til behandling av moderat til alvorlig unipolar depresjon, som et alternativ for pasienter med moderat til alvorlig unipolar depresjon som ikke ønsker, ikke responderer på, eller får alvorlige bivirkninger av medikamentell behandling eller ECT.

Fagdirektørene anbefaler at transkraniell likestrømsstimulering innføres til behandling av slagindusert afasi. Behandlingen skal kun tilbys i kombinasjon med intensiv språktrening.

Behandlingen skal, for både depresjon og slagindusert afasi, initieres, følges opp og avsluttes i spesialisthelsetjenesten.

Fagdirektørene anbefaler at transkraniell likestrømsstimulering ikke innføres til behandling av primær progressiv afasi. Kunnskapsgrunnlaget om effekter av tDCS hos pasienter med primær progressiv afasi er for usikkert.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport: [Transkraniell likestrømsbehandling for depresjon og afasi \(nyemetoder.no\)](https://nyemetoder.no/rapporter/transkraniell-likestrømsbehandling-for-depresjon-og-afasi)

NYE METODER

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

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

Oslo, 12.04.2022

Sak til beslutning: ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi – fullstendig metodevurdering.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 12.04.2022 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Notere at oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder var en forenklet metodevurdering, men det er altså levert et mer omfattende arbeid med en fullstendig metodevurdering.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

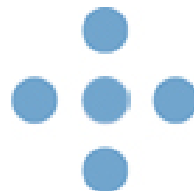
Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	23.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	31.05.2021
Metodevurdering påbegynt	22.09.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Folkehelseinstituttet	
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	01.04.2022
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet	
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	12.04.2022
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder	12.12.2022



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 163 – 2022 ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Pralsetinib (Gavreto) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.
2. Med tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere relativ effekt i forhold til dagens behandlingsalternativer, og prisen er høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto)* til behandling av voksne pasienter med avansert *RET*-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en *RET*-hemmer.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pralsetinib (Gavreto) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

Med tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere relativ effekt i forhold til dagens behandlingsalternativer, og prisen er høy.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har fått i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av pralsetinib (Gavreto) i henhold til bestilling for ID2020_108: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.* Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Ettersom Legemiddelverket i denne saken ikke kan godta innsendt estimat på relativ effekt, er det ikke beregnet kostnadseffektiviteten av pralsetinib (Gavreto) sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner, og samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. Median alder for lungekreft i Norge er 72 år for begge kjønn (2016-2020). Sykdommen rammer først og fremst personer som er eller har vært røykere (80 %), men også aldri-røykere kan få sykdommen. Femårig relativ overlevelse ved lungekreft var i 2020 31 % for kvinner og 24 % for menn. Pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft har dårlig prognose, men det har vært en forbedring de siste årene på grunn av at mer effektive behandlinger er tilgjengelige. Prognosen for lungekreftpasienter avhenger av histologisk diagnose inkludert biomarkører, klinisk stadium og pasientens alder og generelle helsetilstand.

Det skilles hovedsakelig mellom småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC antas å stå for 80-85 % av lungekrefttilfellene, og er en fellesbetegnelse på plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og storcellede karsinomer. NSCLC (primært adenokarsinom) kan videre klassifiseres basert på molekylærpatologisk undersøkelse for kreftfremmende genforandringer, også kalt drivermutasjoner. Det finnes per i dag tilgjengelig målrettet behandling for drivermutasjoner som epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), anaplastisk lymfom kinase (ALK) og c-ros onkogen 1 (ROS-1). Per dags dato er den prognostiske betydningen av RET-fusjoner uklar, da det foreligger begrenset evidens vedrørende dette.

Pralsetinib (Gavreto) er en hemmer av RET-reseptortyrosinkinase, som forekommer på overflaten til flere ulike vevstyper. RET-genet koder for RET-proteinet, som under normale omstendigheter bidrar til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet og bidrar til kreftutvikling. RET-mutasjoner er normalt ikke overlappende med andre kjente drivermutasjoner. RET-fusjonspositiv NSCLC er rapportert å utgjøre 1-2 % av NSCLC-tilfellene, og forekommer primært hos pasienter med adenokarsinom. Pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC er yngre, har bedre ECOG funksjonsstatus og er oftere ikke-røykere sammenlignet med andre NSCLC-pasienter.

Alvorlighet og prognosetap

Avansert RET-fusjonspositiv (NSCLC) er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighetsgraden for pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC. I en tidligere metodevurdering av et legemiddel til andrelinjebehandling av avansert PD-L1 positiv NSCLC, er det beregnet et absolutt prognosetap på 15 QALY. Det er usikkert om denne pasientpopulasjonen er helt sammenliknbar med aktuell populasjon i denne metodevurderingen.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2020 ble det registrert 3 331 nye tilfeller av lungekreft. Andelen pasienter med spredning, og dermed avansert sykdom på diagnosetidspunkt er 40-50 %, og ca. 80-85 % av lungekrefttilfeller antas å være NSCLC. Andelen RET-fusjonspositive varierer utfra litteraturen mellom 1-2 %, men er usikker. Dette utgjør ca. 15-28 pasienter med avansert RET-fusjonspositiv NSCLC årlig som vurderes til behandling med pralsetinib. De norske kliniske ekspertene Legemiddelverket konsulterte i denne saken anslår at 10-20 pasienter er aktuelle for behandling i 1. linje årlig. I tillegg vil det innledningsvis være pasienter som allerede har fått annen behandling i 1. linje som er aktuelle for behandling med pralsetinib i 2.

eller senere linjer. Klinikere anslår at disse utgjør ca. 17 pasienter over 2-3 år. Det bemerkes at anslagene er forbundet med usikkerhet, og kan muligens være noe lavere. Nyere estimer og klinisk erfaring antyder at andelen RET-positiv pasienter er lavere enn først antatt. I tillegg testes ikke alle pasienter for RET ennå. Ifølge klinikere er det rundt 70 % av pasientene som testes i dag, men denne andelen øker stadig.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Pralsetinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

Virkningsmekanisme

Pralsetinib er en potent proteinkinasehemmer selektivt rettet mot onkogene RET-fusjoner (KIF5B-RET og CCDC6-RET). RET er en transmembran proteinkinase som regulerer cellevekst, celledeling og differensiering. Rearrangeringer i RET-genet kan føre til RET-fusjonsproteiner som virker som onkogene drivere ved å fremme celleproliferasjon.

Dosering

Anbefalt dose er 400 mg (4 kapsler) pralsetinib som tas peroralt én gang daglig på tom mage. Behandlingen skal pågå inntil sykdomsprogresjon eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Behandlingsavbrudd eller dosereduksjon kan vurderes for å håndtere bivirkninger, som nærmere beskrevet i preparatomtalen.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene observert med pralsetinib var anemi, forhøyet aspartataminotransferase, nøytropeni, forstoppelse, muskel-skjelettsmerter, fatigue, leukopeni, forhøyet alaninaminotransferase og hypertensjon. De vanligste alvorlige bivirkningene observert med pralsetinib er pneumoni, pneumonitt og anemi. Dosereduksjon grunnet bivirkninger forekom hos 42 % av pasienter behandlet med pralsetinib. Permanent seponering på grunn av bivirkninger forekom hos 8,1 % av pasienter behandlet med pralsetinib. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering av pralsetinib var pneumoni og pneumonitt (2 % for hver).

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Gavreto.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, sist oppdatert i desember 2021¹. Medikamentell behandling og/eller strålebehandling er aktuelt for de fleste pasientene med ikke-kurerbar NSCLC. Medikamentell behandling kan inkludere kjemoterapi, immunterapi eller målrettede terapier. Alle pasienter med NSCLC skal ifølge Handlingsprogrammet være testet for PD-L1-uttrykk, og alle utenom platepitelkarsinomgruppen skal være testet for EGFR-, ALK- og ROS1-mutasjoner.

RET-fusjonspositiv NSCLC behandles i dag i henhold til retningslinjer for NSCLC uten kjente drivermutasjoner. I 1. linje anbefales kombinasjonsbehandling med immunterapi (pembrolizumab) + kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin), mens hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk anbefales dette sekvensielt, først immunterapi og deretter kjemoterapi. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår basert på litteratur at det er færre med PD-L1 > 50 % blant RET-fusjonspositive, slik at pembrolizumab monoterapi er aktuelt hos kun 15-20 %. Deretter anbefales docetaxel i 2./3. linje. I norsk klinisk praksis er pralsetinib (Gavreto) mest aktuelt som 1. linjebehandling.

¹ [Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)

Effektdokumentasjon

Effekten av Gavreto ble vurdert i en fase 1 og 2, multisenter, åpen, enarmet klinisk studie (ARROW) der pasientene fikk behandling med pralsetinib 400 mg oralt én gang daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Den primære effektvurderingen var basert på datakutt 6. november 2020 og inkluderte 233 pasienter som hadde blitt fulgt opp i studien i median 17,1 måneder. Studiens primære endepunkt viste en total responsrate (ORR) på 64,4 % (95 % konfidensintervall (KI): 57,9, 70,5), med Kaplan-Meier-estimert median responsvarighet (DOR) på 22,3 måneder (95 % KI: 14,7, NR). Effektpopulasjonen besto av 158 tidligere behandlede pasienter og 75 behandlingsnaive. ORR for disse gruppene var henholdsvis 60,8 % (95 % KI 52,7, 68,4) og 72,0 % (95 % KI 60,4, 81,8). I tillegg til å utgjøre en relativt liten gruppe hadde de behandlingsnaive pasientene mer ugunstige pasientkarakteristika, da det var et inklusjonskriterium i starten av studien at de ikke var egnet for standard kjemoterapibehandling. Data på PFS og OS var umodne. For PFS hadde totalt 43,8 % av pasientene hatt en hendelse, og Kaplan-Meier-estimert median PFS var 16,4 måneder (95 % KI: 11,0, 24,1).

Legemiddelverkets vurdering

ARROW-studien viser en klinisk relevant ORR av pralsetinib, med klinisk betydningsfull responsvarighet. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til i hvilken grad responsratene observert med pralsetinib vil medføre en gevinst på PFS og OS. En grunnleggende svakhet ved ARROW er det ukontrollerte studiedesignet, som medfører risiko for at ukjente faktorer hos en selektert og begrenset studiepopulasjon kan bidra til en effekt som ikke er representativ for klinisk praksis. I norsk klinisk praksis er pralsetinib mest aktuell som 1. linjebehandling. I ARROW hadde imidlertid de fleste pasientene (n = 158/233) mottatt tidligere behandling og datagrunnlaget for behandlingsnaive pasienter er begrenset da det er basert på færre pasienter (n = 75/233) med en kortere oppfølgingstid. Studieresultatene tyder på at effekten (ORR) ikke er dårligere i 1. linje, men det er høy usikkerhet knyttet til rapporterte estimater for PFS og OS og generelt til overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis. Det finnes lite tilgjengelig dokumentasjon om prognose og effekt av dagens standardbehandling hos gruppen RET+ NSCLC (utgjør rundt 1-2 % av NSCLC) som resultatene for pralsetinib kan vurderes i sammenheng med.

ARROW er en enarmet studie og kan ikke gi estimat på relativ effekt av Gavreto sammenliknet med annen behandling, og følgelig gir denne studien alene ikke grunnlag for å evaluere kostnads-effektiviteten til Gavreto. Roche har derfor forsøkt å gjøre indirekte sammenlikninger (ITC) mot relevante behandlingsalternativer i 1. og senere behandlingslinjer i norsk klinisk praksis, og inkludert totalt 4 forskjellige komparatorer. Roche brukte studieresultater fra et systematisk litteratursøk og registerdata fra en database fra USA, Flatiron, for å informere komparatorarmene. Det foreligger imidlertid svært begrenset dokumentasjon hos NSCLC-pasienter med RET-fusjon og data fra pasienter både med og uten RET-fusjon ble dermed brukt. Roche brukte de relative effektestimaterne fra de indirekte sammenlikningene som basis for framskrivning av relativ effekt i innsendt kostnad-per-QALY-analyse.

Legemiddelverket vurderer at innsendt dokumentasjon ikke er tilstrekkelig for å fastslå effekten av dagens behandling i en populasjon med RET-fusjonspositiv NSCLC. Dokumentasjonsgrunnlaget tillater derfor ikke beregning av troverdige estimater av relativ effekt av standardbehandling sammenliknet med Gavreto. Legemiddelverket kan dermed ikke estimere kostnadseffektiviteten av Gavreto sammenliknet med dagens praksis. Innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell er derfor ikke validert.

Det pågår en randomisert fase III-studie, AcceleRET, som sammenligner Gavreto med kjemoterapi +/- pembrolizumab som førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC. Resultater fra denne studien ventes i desember 2026 og vil trolig kunne gi relativ effektdata som kan danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet av pralsetinib i førstelinje ved avansert RET-fusjonspositiv NSCLC.

Pralsetinib har betinget markedsføringstillatelse og Roche har forpliktet seg til å sende inn resultater fra AcceleRET innen utgangen av 2026, i tillegg til ytterligere data fra ARROW-studien senest ved utgangen av 2022. I tillegg vil et «Chart review»-arbeid, som innebærer innsamling av data for RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter behandlet i sykehus over hele Europa, som er satt i gang av Roche kunne gi mer data om RET-fusjonspositive pasienter i fremtiden. Roche har ikke sendt inn data fra dette arbeidet foreløpig, men det er mulig at disse kan bidra med mer informasjon relatert til den prognostiske verdien av RET-status samt data til konstruering av relevante komparatorarmer i fremtidige innsendelser.

Helseøkonomi

Pristilbud

Roche har 1.11.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
518562	Gavreto kapsler 100 mg, 60 stk	52 881 NOK	
068920	Gavreto kapsler 100 mg, 90 stk	79 303 NOK	
385145	Gavreto kapsler 100 mg, 120 stk	105 726 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på med tilbudt LIS-AUP og 1 286 335 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 400 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Gavreto er om lag LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet.

Tabellen under viser månedskostnad for Gavreto (pralsetinib) og aktuelle komparatorer i første og senere behandlingslinjer:

Legemiddel	Månedskostnad (LIS-AUP inkl. mva.)
Gavreto (pralsetinib)	
SUM månedskostnad immunokjemoterapi kombinasjon ²	
Docetaxel	

Til orientering ble Retsevmo (selperkatinib) besluttet ikke innført av Beslutningsforum 29.8.2022 som 2. linjebehandling for RET-fusjonspositive NSCLC pasienter med en månedskostnad på .

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Samlet 1. og 2. linje i andre budsjettår: 26 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 1.11.2022 inkl. mva.	

Største budsjettvirkninger vil fremkomme i år 2, da det vil være flest antall samlet pasientvolum i både 1. og 2. linjes behandling.

² Det fremgår av metodevurderingsrapporten at Roche har lagt til grunn at pembrolizumab (200 mg) + pemetreksed (500 mg/m²) + karboplatin (400 mg/m²) administreres hver tredje uke i inntil elleve måneder

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom det besluttet at Gavreto (pralsetinib) kan innføres til [REDACTED] da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Bestillerforum bestilte 26.09.2022 en metodevurdering for Retsevmo (selperkatinib) til førstelinje-behandling av avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (ID2022_118).

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Gavreto har subvention for NSCLC og inngår i högkostnadsskyddet. «Baserat på nuvarande kunskap om Gavreto bedöms kostnaden för behandling vara rimlig i förhållande till effekten. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Gavreto ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet. Besluttet 22.04.2022.»³

Danmark: Metodevurdering pågår⁴

Skottland (SMC): Metodevurdering pågår⁵

England (NICE/NHS): Ikke anbefalt. «Because of the uncertainty in the clinical evidence, the estimates of cost effectiveness are uncertain and too high to be considered a cost-effective use of NHS resources. So pralsetinib cannot be recommended for routine use.»⁶

Vurdering fra fagdirektørene

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

RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er en undergruppe lungekreft, med forekomst mellom 1-2 % av de omtrent 2200 tilfellene av NSCLC årlig. Tilstanden er alvorlig og subklassifiseres blant annet basert på hvilke drivermutasjoner man finner på gennivå. RET-reseptortyrosinkinase bidrar under normale omstendigheter til cellevekst, celledeling og differensiering. Ved unormal aktivering virker de som onkogene drivere. Pralsetinib (Gavreto) er en hemmer av RET-reseptor-tyrosinkinase.

RET-fusjonspositiv NSCLC behandles i dag i henhold til retningslinjer for NSCLC uten kjente drivermutasjoner. I 1. linje anbefales kombinasjonsbehandling med immunterapi + kjemoterapi, mens hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk anbefales dette sekvensielt, først immunterapi og deretter kjemoterapi. I norsk klinisk praksis er pralsetinib mest aktuell som 1. linjebehandling ifølge klinikere.

Ut fra tilgjengelig dokumentasjon er det ikke vært mulig for Legemiddelverket å estimere verken relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av Gavreto (pralsetinib) til RET-fusjonspositiv NSCLC. Med tilbudt pris er årskostnaden for Gavreto (pralsetinib) [REDACTED]

³ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2022-04-25-gavreto-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>

⁴ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/pralsetinib-gavreto-ret-fusionspositiv-ikke-smacellet-lungekraeft>

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pralsetinib-gavreto-full-smc2496/>

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta812/chapter/1-Recommendations>

Fagdirektørene anbefaler at pralsetinib (Gavreto) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

Med tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere relativ effekt i forhold til dagens behandlingsalternativer, og prisen er høy.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2020 108 Pralsetinib Gavreto RET-fusjons+ NSCLC subgruppe - Hurtig metodevurdering - offentlig versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 11.11.2022

Sak til beslutning: ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 11.11.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2020_108: Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.11.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.12.2020 Oppdatert 06.05.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	18.11.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.11.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10.01.2022
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	-
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	26.09.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	260 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 260 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	07.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.08.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	01.11.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	08.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	125 dager hvorav 79 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 46 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	08.11.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 8. November 2022

ID2020_108: Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport datert 29.9.2022. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Gavreto (pralsetinib) i henhold til bestilling for ID2020_108. Legemiddelverket kunne imidlertid ikke godta innsendte estimater på relativ effekt, og har derfor ikke beregnet kostnadseffektiviteten av Gavreto (pralsetinib) sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Gavreto (pralsetinib) er et legemiddel til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Gavreto (pralsetinib) er godkjent for bruk både hos pasienter i 1. linje (systemisk behandlingsnaive) og i senere behandlingslinjer. Markedsføringstillatelsen er basert på en åpen, enarmet, fase I/II studie (ARROW). De fleste pasientene i ARROW hadde fått tidligere systemisk behandling. Det pågår en fase III studie hvor Gavreto (pralsetinib) sammenlignes med bla. pemetreksed + karboplatin med eller uten pembrolizumab i 1. linje ved avansert RET fusjonspositiv NSCLC (AvveleRET). Resultater forventes i 2026.

Det er estimert at om lag 20 pasienter er aktuelle for behandling med Gavreto (pralsetinib) i 1. linje hvert år i Norge. I tillegg vil behandlingen være aktuell for noen pasienter som vil kunne få Gavreto (pralsetinib) i senere behandlingslinjer de første årene.

Legemiddelverket mener at den mest relevante komparator i 1. linje for denne metodevurderingen er Keytruda (pembrolizumab) + pemetreksed + karboplatin. Klinikere anslår at ca. 80 % får dette i 1. linje, og at Gavreto (pralsetinib) nesten utelukkende er relevant som 1. linjebehandling siden det etter en innføringsfase antas å være svært få pasienter i senere linjer som ikke tidligere har blitt behandlet med RET-hemmer. Docetaksel benyttes i påfølgende behandlingslinje.



Legemiddelverket vurderer at avansert RET-fusjonspositiv NSCLC er en alvorlig sykdom, men har ikke beregnet alvorlighetsgraden kvantitativt.

Pristilbud

Roche har 1.11.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
518562	Gavreto kapsler 100 mg, 60 stk	52 881 NOK	
068920	Gavreto kapsler 100 mg, 90 stk	79 303 NOK	
385145	Gavreto kapsler 100 mg, 120 stk	105 726 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 1 286 335 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 400 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Gavreto er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet.

Månedskostnad for Gavreto (pralsetinib) og aktuelle komparatorer i første og senere behandlingslinjer:

Legemiddel	Månedskostnad (LIS-AUP inkl. mva.)
Gavreto (pralsetinib)	
SUM månedskostnad immunokjemoterapi kombinasjon ¹	
Docetaxel	

Til orientering ble Retsevmo (selperkatinib) besluttet ikke innført av Beslutningsforum 29.8.2022 som 2. linjes behandling for RET fusjonspositive NSCLC pasienter med en månedskostnad på [REDACTED].

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Samlet 1. og 2. linje i andre budsjettår: 26 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 1.11.2022 inkl. mva.	

Største budsjettvirkninger vil fremkomme i år 2, da det vil være flest antall samlet pasientvolum i både 1. og 2. linjes behandling.

¹ Det fremgår av metodevurderingsrapporten at Roche har lagt til grunn at pembrolizumab (200 mg) + pemetreksed (500 mg/m²) + karboplatin (400 mg/m²) administreres hver tredje uke i inntil elleve måneder



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom det besluttet at Gavreto (pralsetinib) kan innføres til [REDACTED] da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Det er bestilt metodevurdering for Retsevmo (selperkatinib) 1. linje RET-fusjonspositive NSCLC 26.9.2022 (ID2022_118), med bakgrunn i en fase III studie der Retsevmo (selperkatinib) sammenlignes med pemetreksed + platinum med eller uten pembrolizumab.

Informasjon om refusjon av Gavreto (pralsetinib) i andre land

Sverige: Gavreto har subvention for NSCLC og inngår i högkostnadsskyddet. «Baserat på nuvarande kunskap om Gavreto bedöms kostnaden för behandling vara rimlig i förhållande till effekten. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Gavreto ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet. Besluttet 22.04.2022.»²

Danmark: Metodevurdering pågår.³

Skottland (SMC): Metodevurdering pågår.⁴

England (NICE/NHS): Ikke anbefalt. «Because of the uncertainty in the clinical evidence, the estimates of cost effectiveness are uncertain and too high to be considered a cost-effective use of NHS resources. So pralsetinib cannot be recommended for routine use.»⁵

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke estimert relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av Gavreto (pralsetinib) i RET-fusjonspositiv NSCLC. Med tilbudt pris er årskostnaden for Gavreto (pralsetinib) [REDACTED]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Live Fagereng
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.07.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.08.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	01.11.2022	

² <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2022-04-25-gavreto-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>

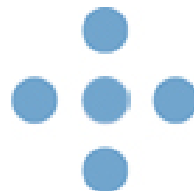
³ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/pralsetinib-gavreto-ret-fusionspositiv-ikke-smacellet-lungekraeft>

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pralsetinib-gavreto-full-smc2496/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta812/chapter/1-Recommendations>



Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	125 dager hvorav 79 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 46 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 164 – 2022 ID2019_029 Larotrekthinib (Vitrakvi) som monoterapi til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_029 Larotrekthinib (Vitrakvi) som monoterapi til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Larotrekthinib (Vitrakvi) innføres ikke som monoterapi til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert,

metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.

2. Det er ikke dokumentert eventuelle fordeler ved larotrectinib (Vitrakvi) som kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer for aktuell pasientgruppe.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2019_029 Larotrectinib (Vitrakvi) som monoterapi til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjons-gen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 01.12.2022

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

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

ID2019_029 Larotrektnib (Vitrakvi) som monoterapi til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at larotrektnib (Vitrakvi) ikke innføres som monoterapi til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.

Det er ikke dokumentert eventuelle fordeler ved larotrektnib (Vitrakvi) som kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer for aktuell pasientgruppe.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Vitrakvi i henhold til bestilling *ID2019_029 Vitrakvi (larotrektnib) til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er*

lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og hvor det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bayer, innspill fra kliniske eksperter, preparatomtale og EPAR.

Denne metodevurderingen dekker kun bruk av larotrektnib (Vitrakvi) hos voksne pasienter. Det er bestilt en egen metodevurdering for larotrektnib (Vitrakvi) til behandling av barn under 18 år.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om tumoragnostisk behandling

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

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

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

Behandling av svulster som har NTRK-fusjoner i norsk klinisk praksis

En annen NTRK-hemmer, entrektnib, er *midlertidig* innført for en overlappende pasientpopulasjon. Beslutningsforum besluttet i [sak 168-2021](#) den 13.12.2021 følgende:

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

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

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

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

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I metodevurderingen av entrektnib til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon, beskrev Legemiddelverket at denne pasientpopulasjonen kunne tape om lag 20 QALYs ved dagens

standardbehandling. Pasientpopulasjonen er heterogen, og alvorlighet vil derfor variere avhengig av subpopulasjon og det var ikke datagrunnlag for å gjøre en kvantitativ beregning av alvorlighet.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er ikke kjent hvor mange pasienter med NTRK-fusjonspositive solide svulster som vil bli behandlet med larotrektrinib dersom legemiddelet blir innført i Norge. Forekomsten av NTRK-fusjoner anslås til omtrent 0,3 % av alle solide tumorer. Dersom alle pasienter med NTRK-fusjoner som er egnet for behandling blir identifisert, antar Legemiddelverket at mellom 6 og 50 pasienter vil kunne motta enten entrektrinib eller larotrektrinib årlig. Siden disse legemidlene er konkurranseutsatt i LIS2107 og LIS2207, vil anbudsvinner i praksis ha største andelen av markedet.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Larotrektrinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter med solide tumorer som viser genfusjon av nevrotrofisk tyrosinreseptorkinase (NTRK), som har en lokalavansert, metastatisk sykdom eller der kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som ikke har tilfredsstillende behandlingsalternativer.

I denne saken vurderes kun voksenpopulasjonen.

Det er bestilt en egen metodevurdering for barnepopulasjonen: *Larotrektrinib (Vitrakvi) til behandling av barn under 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjons-gen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for* (ID2020_115). Bayer har foreløpig ikke levert dokumentasjon til denne vurderingen.

Virkningsmekanisme

Larotrektrinib er en adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv og selektiv tropomyosinreseptorkinase-hemmer (TRK-hemmer). Larotrektrinib hemmer onkogene proteiner i TRK-familien, inkl. TRKA, TRKB og TRKC, som dannes etter genfusjon i NTRK1-, NTRK2- og NTRK3-gener. Disse proteinene er involvert i celleproliferasjon og -overlevelse, og fører til TRK-fusjonspositiv kreft.

Dosering

Larotrektrinib finnes som kapsler og mikstur. Anbefalt dose hos voksne er 100 mg larotrektrinib to ganger daglig, inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) av Vitrakvi etter synkende frekvens var økt ALAT (31 %), økt ASAT (29 %), oppkast (29 %), forstoppelse (28 %), tretthet (26 %), kvalme (25 %), anemi (24 %), svimmelhet (23 %) og myalgi (20 %).

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Vitrakvi.

Effektdokumentasjon

Larotrektrinib har i likhet med entrektrinib, en betinget markedsføringstillatelse. De største usikkerhetene med dokumentasjonen som lå til grunn for den betingede markedsføringstillatelsen, er relatert til det ukontrollerte studiedesignet til de pivotale studiene, kombinert med lavt pasientantall i studiene og relativt kort oppfølgingstid. Ved tidspunktet for markedsføringstillatelsen ble det påpekt usikkerhet knyttet til størrelsen på effektestimaterne, histologiske subgruppeanalyser, resistensmekanismer, betydningen av koeksisterende onkogene drivere og riktig dose til små barn, der legemiddeleksposeringen kan være høyere enn hos voksne. I tillegg er sikkerhetsdata foreløpig begrenset, inkludert data på langsiktig sikkerhet. Bayer har forpliktet seg til å adressere disse usikkerhetene gjennom innsending av den endelige studierapporten for den pivotale kliniske studien LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE, forventet avsluttet 30. juni 2024) samt innsending av 5 års

oppfølgingsdata fra den pivotale kliniske studien LOXO-TRK-13003 (SCOUT, forventet avsluttet 31. mars 2027).

Den kliniske effekten av larotrektnib er basert på en «poolet» analyse av tre åpne, fase I/II, ukontrollerte studier (LOXO, SCOUT and NAVIGATE) med et datakutt fra juli 2020. Analysesettet for effekt inkluderer 192 pasienter (122 voksne) innrullert fra de tre studiene. Primært endepunkt var objektiv responsrate (ORR). I den voksne subpopulasjonen (n=122) var ORR 64 %, hvorav 19 % var komplette responser. Det var stor variasjon i observert ORR (fra 0 % til 100 %) for de ulike tumortypene, men estimatene for de individuelle histopatologiske undergruppene er ikke robuste på grunn av det begrensede pasientantallet.

Legemiddelverkets vurdering

De ukontrollerte, pivotale studiene (LOXO, SCOUT and NAVIGATE) kunne ikke gi et estimat på relativ effekt for larotrektnib sammenliknet med verken entrektnib eller beste standardbehandling. I tråd med bestillingen fra Bestillingsforum, har Legemiddelverket gjennomført en forenklet metodevurdering, med en beskrivelse av effekt, sikkerhet og kostnader. Bayer har også sendt inn en kostnadsminimaliseringsanalyse med entrektnib som komparator basert på en uankret justert indirekte sammenlikning (MAIC). Dokumentasjonen var imidlertid ikke tilstrekkelig til å kunne gjennomføre en evaluering av relativ effekt, og ble derfor ikke videre vurdert.

Den kliniske effekten av larotrektnib er dokumentert primært gjennom den antitumorale aktiviteten, det vil si gjennom utfallsmål knyttet til responsrater og responsvarighet. I hvilken grad disse vil medføre overlevelsesgevinst er ikke dokumentert, selv om det vurderes som sannsynlig at pasienter uten andre behandlingsalternativer trolig kan få en klinisk relevant gevinst av larotrektnib. Som beskrevet i den Europeiske utredningsrapporten (EPAR) gjenstår det betydelig usikkerhet knyttet til størrelsen på effektestimaterne, spesielt i de ulike histopatologiske tumortypene, potensielle resistensmekanismer og rollen til konkomitante onkogene drivere.

Legemiddelverket identifiserte tre vesentlige mangler ved metodevurderingen som hindrer etablering av relativ effekt og vurdering av kostnadseffektiviteten til larotrektnib:

1. Ukjent prognostisk verdi av NTRK-fusjoner: Selv om det begynner å komme data om effekt på prognose av NTRK-fusjon, er effekten av dagens standardbehandling til pasienter som har en NTRK-fusjon ikke ansett som godt dokumentert for alle relevante indikasjoner.
2. Ukjent størrelse på behandlingseffekten: Effektestimaterne er svært usikre på grunn av den lille og heterogene pasientpopulasjonen som ble studert, den korte oppfølgingstiden og det ukontrollerte designet på de pivotale studiene. Videre er det stor usikkerhet knyttet til presisjonen og størrelsen på effekten for de individuelle histopatologiske tumor typene (dvs. det agnostiske potensiale for larotrektnib), potensielle resistensmekanismer og rollen til eventuelle koeksisterende onkogene drivere.
3. Ukjent overførbarhet til norsk klinisk praksis: Det er usikkerhet knyttet til om data fra pasientene i studiene kan overføres til norsk klinisk praksis.

Helseøkonomi

I konkurransebestemmelsene for den åpne anbudskonkurransen LIS2207 med avtalestart 01.12.2022, fremgår at «larotrektnib og entrektnib vil bli sammenliknet med hverandre for tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon».

Pristilbud

Bayer har 01.09.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
499084	Vitakvi 100 mg kapsler, 56 stk	64 546,20 NOK	
167776	Vitakvi 25 mg kapsler, 56 stk	16 163,70 NOK	
380277	Vitakvi 20 mg/ml mikstur, 2x50 ml	23 188,40 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 841 406 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg kapsler x 2 i henhold til SPC. Månedskostnaden for Vitakvi er om lag [REDACTED] LIS-AUP. Til sammenligning gir den midlertidige avtaleprisen for entrectinib en månedskostnad på [REDACTED] for behandling ved den aktuelle indikasjonen.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten er ikke beregnet. Det foreligger ikke studier der larotrectinib er sammenlignet med annen behandling.

Budsjettkonsekvenser

På grunn av usikkerheten i antall pasienter som vil bli identifisert i norsk klinisk praksis i årene som kommer, er det kun gjort et grovt budsjettestimert. Prevalensen, teststrategien og konkurranse med entrectinib vil påvirke antallet pasienter som behandles. Budsjettkonsekvensene er estimert til 3,9 millioner kroner for 3 pasienter og til 30,3 millioner for 25 pasienter, med maksimal AUP.

Dersom larotrectinib blir innført til tilbudt pris, og 20 pasienter får larotrectinib i stedet for entrectinib, vil dette medføre [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom larotrectinib blir besluttet innført til tilbudt pris på møte i Beslutningsforum 12.12.2022, kan legemiddelet først tas i bruk i neste avtaleperiode planlagt til 01.10.2023.

Informasjon om refusjon av larotrectinib (Vitakvi) i andre land

Sverige: Nu ingår Vitakvi även för vuxna patienter med ändrad subventionsstatus till generell subvention (26.04.2022)¹.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke larotrectinib til voksne med NTRK-fusion-positiv kræft, fordi datagrundlaget er meget sparsomt og ikke godt nok til, at Medicinrådet kan udtale sig sikkert om lægemidlet. På den baggrund finder Medicinrådet, at omkostningerne forbundet med at indføre larotrectinib som standardbehandling er for høje, da effekten er for usikker i forhold til prisen (23.06.2022)².

Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.

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

- the disease is locally advanced or metastatic or surgery could cause severe health problems and
- they have no satisfactory treatment options.

¹ https://www.tlv.se/download/18.2e6fc6bd1804dae423a42378/1650953089378/bes220425_vitakvi_3310-2021.pdf

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i-l/larotrectinib-vitakvi-ntrk-fusion-positiv-kræft>

It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for larotrectinib are followed (27.05.2020)³.

Vurdering fra fagdirektørene

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

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

NTRK-fusjoner er sjeldne hendelser i vanlige kreftformer, men observeres oftere i enkelte sjeldne kreftformer. Pasientpopulasjonen er heterogen, og alvorlighet vil derfor variere avhengig av subpopulasjon.

Larotrectinib er en adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv og selektiv tropomyosinreseptorkinase-hemmer (TRK-hemmer). Larotrectinib hemmer onkogene proteiner i TRK-familien, inkl. TRKA, TRKB og TRKC, som dannes etter genfusjon i NTRK1-, NTRK2- og NTRK3-gener. Disse proteinene er involvert i celleproliferasjon og -overlevelse, og fører til TRK-fusjonspositiv kreft.

I denne saken vurderes kun voksenpopulasjonen. Det er bestilt en egen metodevurdering for larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av barn under 18 år (ID2020_115). Bayer har foreløpig ikke levert dokumentasjon til den vurderingen.

En annen NTRK-hemmer, entrectinib, er midlertidig innført for en overlappende pasientpopulasjon. Larotrectinib har i likhet med entrectinib, en betinget markedsføringstillatelse.

Kostnadseffektiviteten er ikke beregnet. Det foreligger ikke studier der larotrectinib er sammenlignet med annen behandling. På grunn av begrenset antall deltakere, kort studievarighet, og ukontrollert studiedesign for både de pivotale studiene av larotrectinib og entrectinib, kunne det verken etableres relativ effekt av larotrectinib i forhold til entrectinib eller annen standardbehandling.

LIS spesialistgruppe onkologi har angitt at entrectinib og larotrectinib kan sammenlignes med hverandre i den åpne anbuds konkurransen 2207. Det antas at mellom 6 og 50 pasienter vil kunne motta enten entrectinib eller larotrectinib årlig.

Årskostnaden for behandling med larotrectinib er beregnet til [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden for Vitrakvi er om lag [REDACTED] LIS-AUP. Til sammenligning gir den midlertidige avtaleprisen for entrectinib en månedskostnad på [REDACTED] for behandling ved en overlappende indikasjon.

Fagdirektørene anbefaler at larotrectinib (Vitrakvi) ikke innføres som monoterapi til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjons-gen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/chapter/1-Recommendations>

Det er ikke dokumentert eventuelle fordeler ved larotrektrinib (Vitrakvi) som kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre innførte behandlingsalternativer for den aktuelle pasientgruppen.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2019 029](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 22.11.2022

Sak til beslutning: ID2019_029 Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_029 Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 22.11.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_029 Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjons-gen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.10.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum	19.11.2018 - 18.03.2019- 26.08.2019-14.12.2020- 30.08.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	19.09.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26.08.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21.12.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	17.02.2022-28.03.2022- 16.05.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	28.02.2022-13.04.2022- 24.05.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	26.09.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	273 dager hvorav 35 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 238 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	11.08.2022 - endelig rapport 28.09.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.08.2022 - 04.11.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	01.09.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	17.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	99 dager hvorav 15 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 28 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 57 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	22.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 17. november 2022

ID2019_029: Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av pasienter over 18 år med solide tumorer med NTRK fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 26.09.2022, der Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved larotrectinib i hht. bestilling ID2019_029 og godkjent preparatomtale. Metodevurderingen gjelder kun voksne pasienter.

En annen NTRK-hemmer, entrectinib, ble *midlertidig* innført i Beslutningsforum 13.12.2021 «som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon, og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer». Legemiddelverket mener derfor at entrectinib er den relevante komparator i denne saken.

Det er ikke kjent hvor mange pasienter med NTRK-fusjonspositive solide svulster som vil bli behandlet med larotrectinib dersom legemiddelet blir innført i Norge. Forekomsten av NTRK-fusjoner anslås til omtrent 0,3 % av alle solide tumorer. Dersom alle pasienter med NTRK-fusjoner som er egnet for behandling blir identifisert, antar Legemiddelverket at mellom 6 og 50 pasienter vil kunne motta enten entrectinib eller larotrectinib årlig, og de antar at pasientene vil fordele seg likt mellom disse to legemidlene. Siden disse legemidlene er konkurranseutsatt i LIS2107 og LIS2207, vil anbudsvinner i praksis ha største delen av markedet.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført kvantitative beregninger av alvorlighetsgrad. I metodevurderingen av entrectinib til behandling av en tilsvarende pasientpopulasjon, estimerte Legemiddelverket et absolutt prognosetap på ca. 20 QALYs.



Legemiddelverket har identifisert tre vesentlige mangler ved dokumentasjonsgrunnlaget i metodevurderingen som hindrer etablering av relativ effekt og vurdering av kostnadseffektiviteten til larotrektnib:

1. Ukjent prognostisk verdi av NTRK-fusjoner: Effekten av dagens standardbehandling i pasienter som har en NTRK-fusjon har ikke blitt dokumentert.
2. Ukjent størrelse på behandlingseffekten: Effektestimatene er svært usikre på grunn av den lille og heterogene pasientpopulasjonen som ble studert, den korte oppfølgingstiden og det ukontrollerte designet på de pivotale studiene. Videre er det stor usikkerhet knyttet til presisjonen og størrelsen på effekten for de individuelle histopatologiske tumortypene (dvs. det agnostiske potensiale for larotrektnib), potensielle resistensmekanismer og rollen til eventuelle koeksisterende onkogene drivere.
3. Ukjent overførbarhet til norsk klinisk praksis: Det er usikkerhet knyttet til om data fra pasientene i studiene kan overføres til norsk klinisk praksis.

Pristilbud

Bayer har 01.09.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
499084	Vitakvi 100 mg kapsler, 56 stk	64 546,20 NOK	
167776	Vitakvi 25 mg kapsler, 56 stk	16 163,70 NOK	
380277	Vitakvi 20 mg/ml mikstur, 2x50 mL	23 188,40 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 841 406 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg kapsler x 2 i henhold til SPC. Månedskostnaden for Vitakvi er om lag [REDACTED] LIS-AUP. Til sammenligning gir den midlertidige avtaleprisen for entrektnib en månedskostnad på [REDACTED] for behandling av den aktuelle indikasjonen.

Kostnadseffektivitet

Det foreligger ikke studier der larotrektnib er sammenlignet med annen behandling.

Dokumentasjonen levert av Bayer var ikke tilstrekkelig til at Legemiddelverket kunne vurdere om den kliniske effekten av larotrektnib er like god, bedre eller dårligere enn effekten av entrektnib.

På grunn av begrenset antall deltakere, kort studievarighet, og ukontrollert studiedesign for både de pivotale studiene av larotrektnib og entrektnib, kunne det verken etableres relativ effekt av larotrektnib i forhold til entrektnib eller annen standardbehandling.

Budsjettkonsekvenser

Dersom larotrektnib blir innført til tilbudt pris, og 20 pasienter får larotrektnib i stedet for entrektnib, vil dette medføre [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

I konkurransebestemmelsene for den åpne anbudskonkurransen LIS2207 med avtalestart 1.12.2022, fremgår at «larotrektnib og entrektnib vil bli sammenlignet med hverandre for tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon». Dersom larotrektnib blir besluttet innført til tilbudt pris på møte i Beslutningsforum 23.01.2023, kan legemiddelet først tas i bruk i neste avtaleperiode planlagt til 01.10.2023.



Informasjon om refusjon av larotrectinib (Vitrakvi) i andre land

Sverige: Nu ingår Vitrakvi även för vuxna patienter med ändrad subventionsstatus till generell subvention (26.04.2022)¹.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke larotrectinib til voksne med NTRK-fusion-positiv kræft, fordi datagrundlaget er meget sparsomt og ikke godt nok til, at Medicinrådet kan udtale sig sikkert om lægemidlet. På den baggrund finder Medicinrådet, at omkostningerne forbundet med at indføre larotrectinib som standardbehandling er for høje, da effekten er for usikker i forhold til prisen (23.06.2022)².

Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.

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

- the disease is locally advanced or metastatic or surgery could cause severe health problems and
- they have no satisfactory treatment options.

It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for larotrectinib are followed (27.05.2020)³.

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke kunnet vurdere relativ effekt av larotrectinib i forhold til komparator entrectinib eller annen behandling. LIS spesialistgruppe onkologi har angitt at legemidlene kan sammenlignes med hverandre i den åpne anbudskonkurransen 2207. Dersom larotrectinib blir innført i Beslutningsforum 23.01.2023, kan legemiddelet tas i bruk når nye avtaler trer i kraft, planlagt til 01.10.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	11.08.2022	Endelig rapport mottatt: 28.09.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.08.2022	04.11.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	01.09.2022	

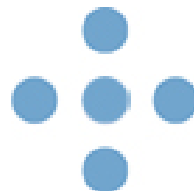
¹ https://www.tlv.se/download/18.2e6fc6bd1804dae423a42378/1650953089378/bes220425_vitrakvi_3310-2021.pdf

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i-l/larotrectinib-vitrakvi-ntrk-fusion-positiv-kraeft>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/chapter/1-Recommendations>



Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	99 dager hvorav 15 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 28 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 57 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

**Sak 165 – 2022 ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) til
førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk
lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del
(11q22) mutasjon**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon.
2. Legemiddelkostnaden for Imbruvica er for høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for Imbruvica tas i betraktning.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) til førstelinjehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ibrutinib (Imbruvica) ikke innføres som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon.

Legemiddelkostnaden for Imbruvica er for høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for Imbruvica tas i betraktning.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert effekt, sikkerhet og kostnader av ibrutinib (Imbruvica) til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter med 11q-delesjon, i henhold til bestilling ID2020_033, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra Janssen.

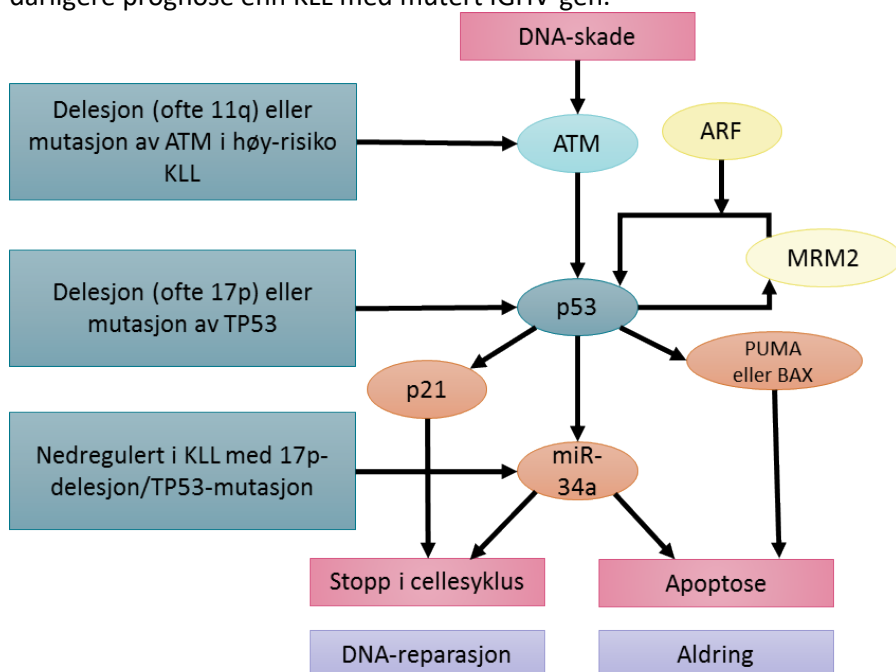
Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Kronisk lymfatisk leukemi er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. Sykdommen er den vanligste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Median alder ved diagnose er rundt 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn hos kvinner. Kronisk lymfatisk leukemi utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte kan påvises mange år før sykdommen gir kliniske symptomer og kun rundt 20 % er behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet. Femårs totaloverlevelse (OS) i Norge er omtrent 88 %, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnosetidspunktet (Binet stadium). Også andre risikofaktorer som alder, cytogenetiske avvik og genetiske mutasjoner påvirker overlevelsen og behovet for behandling. Mens en andel av pasientene aldri blir behandlingstrengende, har andre behov for flere behandlingslinjer. Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle legemidler som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende p53-signalvei. 17p-delesjon/TP53-mutasjon gir derfor dårlig respons ved slik behandling. Også 11q-delesjon er, som 17p-delesjon/TP53-mutasjon, knyttet til redusert effekt av kjemoimmunterapi. Somatisk hypermutasjon i KLL-cellenes foretrukne tungkjede («Immunoglobulin heavy chain», IGHV) gen er også av betydning for prognosen og remisjonens varighet ved bruk av kjemoimmunterapi. Kronisk lymfatisk leukemi med umutert IGHV-gen er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV-gen.



Alvorlighet og prognosetap

KLL er en kronisk sykdom med relativt lav dødelighet, men prognosen, og dermed alvorlighetsgraden av KLL er i stor grad avhengig av prognostiske faktorer. Tidligere publikasjoner oppgir medianoverlevelse til å variere fra 24 år ved mutert IGHV-gen, til omtrent 8 år ved umutert IGHV-gen, 6,5 år ved 11q-delesjon og kun 2,5 år for pasienter med 17p-delesjon. Siden det ikke er beregnet kostnadseffektivitet i denne metodevurderingen er det ikke gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

I metodevurderingen av venetoklaks/obinutuzumab til behandling av samme pasientgruppe ble antall pasienter med 11q delesjon anslått til 30 pasienter per år.

Behandling med ibrutinib

Indikasjon for ibrutinib ved KLL

- Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL.

I herværende sak vurderes førstelinjebehandling ved ubehandlet KLL til subgruppen pasienter med del-11q22 mutasjon.

- Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin/rituksimab til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling.

Imbruvica ble i 2015 innført i spesialisthelsetjenesten som monoterapi ved KLL:

- Etter minst én tidligere behandling.
- Førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet

Det er bestilt metodevurdering av:

- Til behandling av eldre, fra 65-70 år, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon som i dag får behandling med bendamustin /rituksimab (BR) eller klorambucil/anti-CD20-antistoff (Clb + antiCD20) (ID2016_002) - behandles som egen sak i herværende møte.
- Monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet KLL (ID2020_035) - dokumentasjon mottatt i mai 2022
- I kombinasjon med venetoklaks til voksne med ubehandlet KLL (ID2022_067)

Virkningsmekanisme

Ibrutinib hemmer enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK) som er et viktig signalmolekyl i B-celle-antigenreseptor-(BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. BTK-hemming forhindrer kreftcelle-adhesjon, -migrasjon og -proliferasjon, og fører samtidig til en økning av programmert celledød (apoptose) av kreftcellene.

Dosering

Anbefalt dose, enten som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling, er 420 mg per oralt en gang daglig. Behandlingen skal fortsette til sykdommen progredierer eller til pasienten ikke lenger tolererer behandlingen.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene opplevd hos mer enn 20 % av pasientene er diaré, nøytropeni, muskel-skjelettsmerter, utslett, blødninger, trombocytopeni, kvalme, feber, leddsmerter og infeksjoner i øvre luftveier. De vanligste grad 3 til 4 bivirkningene opplevd hos mer enn 5 % av pasientene er nøytropeni, trombocytopeni, pneumoni og hypertensjon.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Imbruvica.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Anbefalinger for behandling av pasienter med KLL er gitt i «[Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer», sist oppdatert i mars 2021.

Målet med behandling av KLL er å oppnå lange perioder med progresjonsfri overlevelse (PFS) og lang totaloverlevelse (OS), samtidig som pasienten får minst mulig bivirkninger og god livskvalitet. Dagens rutinebehandling ved KLL er ikke kurativ. Nasjonale retningslinjer tilrår at behandlingen

individualiseres basert på prognostiske og prediktive markører, alder, komorbiditeter, funksjonsstatus og behandlingsmål. Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter.

Venetoklaks i kombinasjon med antiCD20 er innført og er per i dag førstevalg til pasientpopulasjonen med del(11q22) mutasjon.

Plassering av ibrutinib i behandlingstilbudet til tidligere ubehandlede pasienter med KLL

I innsendt dokumentasjon refererer Janssen-Cilag til tilgjengelig litteratur og har, basert på de faktorene de mener er relevante, delt inn behandlingstrengende førstelinjepasienter i tre kategorier:

- Høyrisikopasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon som er pasienter fra og med 70 år og/eller som er svake og dermed uegnet for full dose kjemoimmunterapi, og har umutert IgHV-gen, utgjør om lag 58 % av pasienter med symptomer.
- Lavrisikopasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon som er pasienter under 70 år som tolererer full dose kjemoimmunterapi og/eller har mutert IgHV-gen, utgjør om lag 34 % av pasienter med symptomer.
- Pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, utgjør om lag 8 % av pasienter med symptomer.

Det vil være pasienter med 11q-delesjon, både blant høy- og lavrisikogruppen, og disse er ventet å utgjøre mellom 10 % -17 % av pasientene. Det er uklart i hvor stor grad det kan forventes at pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon samtidig har 11q-delesjon. Innspill fra klinikere mener disse forandringene i liten grad forekommer samtidig hos tidligere ubehandlede pasienter.

Beslutningsforum besluttet i [sak 057-2021](#), den 31.05.2021 å innføre venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Innføringen av behandling til pasienter med 11q-delesjon ble innført uten at kostnadseffektiviteten ble vurdert, dette fordi subgruppen med 11q-delesjon er liten (utgjør ca. 15 % av behandlingstrengende tidligere ubehandlede KLL-pasienter), og at det kliniske fagmiljøet anså at eksisterende behandlingstilbud med kjemoimmunterapi som et svært suboptimalt behandlingstilbud for denne pasientgruppen.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget til denne metodevurderingen er fra de i fire randomiserte, kliniske studier: RESONATE-2, ALLIANCE, iLLUMINATE og ECOG-1912.

I studiene sammenlignes ibrutinib med bendamustin/rituksimab (ALLIANCE) og klorambucilbasert behandling (RESONATE-2 og iLLUMINATE). Relevansen av disse sammenligningene anses å være redusert etter at venetoklaks + anti-CD20-antistoff ble innført, da det primært vil være behandling med venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20-antistoff som benyttes til pasienter med 11q-delesjon i dag. Studiene omtales derfor ikke i dette notatet. Det henvises til [metodevurderings-rapporten](#) for nærmere beskrivelse.

Resultatene fra studiene kan oppsummeres på følgende måte:

- Siden det ikke foreligger studier som sammenligner ibrutinib mot komparator relevant for norsk klinisk praksis, venetoklaks + anti-CD20-antistoff, er ikke relativ effekt av ibrutinib vurdert, det er kun belyst resultater sammenlignet med kjemoimmunterapi som benyttes til KLL-pasienter uten 11q-delesjon.
- De kliniske studiene viser at ibrutinib gir vesentlig lenger PFS enn klorambucilbasert behandling, samt noe lenger PFS sammenlignet med bendamustin/rituksimab og fludarabin/syklofosfamid/rituksimab.
- I de kliniske studiene ble pasienter med 11q-delesjon fulgt i inntil 6,5 år uten at median PFS ble nådd, men studiene viser ikke større forskjeller i effekten av ibrutinib, bendamustin/rituksimab

eller fludarabin/syklofosamid/rituksimab for pasienter med 11q-delesjon sammenlignet med andre pasienter i studiene.

- Pasienter med 11q-delesjon som ble behandlet med klorambucil hadde kortere PFS enn øvrige klorambucilbehandlede pasienter.
- Resultatene baserer seg på analyser av et lavt antall pasienter med 11q-delesjon.

Helseøkonomi

Det finnes per i dag ingen direkte sammenlignende studier mellom ibrutinib og venetoklaks anti-CD20-antistoff behandling. Den innsendte dokumentasjonen gir derfor ikke grunnlag for å vurdere relativ effekt av ibrutinib mot venetoklaks + anti-CD20-antistoff som er relevant komparator i denne vurderingen. Legemiddelverket viser til metodevurdering av venetoklaks+antiCD20-antistoff ([ID2019 100](#)) som hadde en tilsvarende problemstilling. Der ble det vurdert at en kostnadssammenligning mellom ibrutinib og venetoklaks+antiCD20-antistoff ville være tilstrekkelig for å belyse prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har derfor i denne saken gjennomført en kostnadssammenligning av behandling med ibrutinib og venetoklaks+antiCD20-antistoff.

Pristilbud

Janssen har 18.8.2022 etter prisforhandling bekreftet at følgende priser skal legges til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP (NOK)	LIS-AUP inkl.mva. (NOK)
586171	Imbruvica tabl 140mg, 28 stk	19 576,60	
392962	Imbruvica tabl 280mg, 28 stk	39 117,00	
143617	Imbruvica tabl 420mg, 28 stk	58 657,30	
141051	Imbruvica tabl 560mg, 28 stk	78 197,70	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Med maks-AUP er årskostnad om lag 765 000. Årskostnaden er beregnet med dosering 420 mg én gang daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Fra metodevurderingen fremgår at venetoklaks + antiCD20-antistoff er relevant komparator.

Legemiddelverket skriver at ibrutinib administreres kontinuerlig frem til progresjon og følgelig vil behandlingskostnadene øke progressivt med behandlingstiden. Kostnadene for venetoklaks + anti-CD20-antistoff tilsvarer omtrent 15 måneder med behandling med ibrutinib. Dersom det legges til grunn en forventet gjennomsnittlig behandlingsvarighet for ibrutinib på 5 år, vil en innføring av ibrutinib føre til en merkostnad sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff på ca. 1,1 millioner NOK per pasient basert på maksimal AUP inkl. mva. Dette forutsetter sammenlignbare kostnader i de påfølgende behandlingslinjene for de to behandlingalternativene.

Sykehusinnkjøp har oppdatert beregningene med tilbudspriser. Med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet for ibrutinib på 5 år, vil kostnaden for én pasient være om lag [REDACTED] LIS-AUP inkl mva, [REDACTED] dersom den brukes i kombinasjon med antiCD20-antistoff (rituksimab). Kostnaden for én pasient som behandles med venetoklaks+antiCD20-antistoff (rituksimab) i 12 sykluser à 28 dager, vil være om lag [REDACTED] LIS-AUP. Merkostnad for behandling av én pasient med ibrutinib (Imbruvica) vil være om lag [REDACTED] sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff basert på LIS-AUP inkl. mva.

Budsjettkonsekvenser

Som vist i avsnittet over vil innføring av Imbruvica føre til en merkostnad sammenlignet med venetoklaks + antiCD20-antistoff på om lag [REDACTED] LIS-AUP (om lag 1,1 millioner NOK maksimal AUP). Det er antatt at 30 pasienter kan være aktuelle for behandlingen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ibrutinib besluttet innført i Beslutningsforum 21.11.2022 til aktuell indikasjon, kan ibrutinib forskrives fra 15.12.2022. Ibrutinib er en Brutons tyrosin kinasehemmer (BTK-hemmer). Det er bestilt metodevurdering av to andre BTK-hemmer til behandling av KLL, zanubrutinib og akalabrutinib. De tre BTK-hemmerene er satt i samme sammenligningsgruppe for behandling av KLL i åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: Ibrutinib til KLL omfattes ikke av «nationell samverkan»¹ og har ikke subvention for denne pasientpopulasjonen²: Subventioneras endast för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation.

Danmark: Ikke funnet informasjon om denne metoden. Basert på anbefaling av 15.6.2022 om acalabrutinib monoterapi til pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion(17p)/p53-mutation³, er det grunn til å tro at ibrutinib også er anbefalt.

England (NICE/NHS): Ikke funnet informasjon om subpopulasjon med mutasjoner, for ibrutinib monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff var det ikke mulig for NICE å lage en anbefaling da Janssen ikke har levert dokumentasjon⁴.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kronisk lymfatisk leukemi er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. Sykdommen er den vanligste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Femårs totaloverlevelse (OS) i Norge er omtrent 88 %, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnostidspunktet (Binet stadium).

Ibrutinib hemmer enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK) som er et viktig signalmolekyl i B-celle-antigenreseptor-(BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. Imbruvica gis i tablettform og benyttes frem til pasienten frem til sykdommen progredierer eller til pasienten ikke tolerer behandlingen slik at de samlede behandlingskostnadene blir høye.

Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon.

1

<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/beslutomsamverkansniva/lakemedelsominteomfattasavnationellsamverkan.4.11b119de1639e38ca5f33bb.html>

² <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplld=20170801000135&docType=3&scrollTop=600>

³ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>

⁴ <https://www.nice.org.uk/search?pa=1&ps=15&q=ibrutinib>

I dokumentasjonen som belyses i metodevurderingen er ibrutinib sammenlignet med kjemoimmunterapi som benyttes til KLL-pasienter uten 11q-delesjon. Siden KLL-pasienter er en heterogen pasientpopulasjon og subgruppen med 11q-delesjon i de kliniske studiene er liten (15-22 %), gir ikke studiene grunnlag for å beregne et forventet estimat for PFS hos pasienter med 11q-delesjon. Det er likevel vesentlig å trekke frem at pasienter med 11q-delesjon ble fulgt i inntil 6,5 år uten at median PFS ble nådd, dvs. at sykdommen hadde progrediert hos mindre enn halvparten av pasientene ved dette tidspunktet.

I norsk klinisk praksis behandles KLL hos pasienter med del (11q22) mutasjon nå med venetoklaks+rituksimab i førstelinje. Det foreligger ikke studier som sammenligner ibrutinib med venetoklaks + anti-CD20-antistoff.

Merkostnad for behandling av én pasient med ibrutinib (Imbruvica) vil være om lag [REDACTED] sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff basert på LIS-AUP inkl. mva. (om lag 1,1 millioner NOK maks-AUP).

Fagdirektørene anbefaler at ibrutinib (Imbruvica) ikke innføres til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon.

Det er ikke dokumentert at ibrutinib har klinisk nytte som tilsier at behandlingen kan ha en høyere kostnad enn allerede tilgjengelige behandlingsalternativer.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2020_033](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 05.09.2022

Sak til beslutning: ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) som førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) som førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.09.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.05.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	31.08.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	21.10.2014
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	31.08.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17.09.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	08.08.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	325 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 325 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	27.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	09.08.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	18.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	65 dager hvorav 10 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 55 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30. august 2022

ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets forenklede metodevurdering av 8.8.2022. Legemiddelverket har vurdert effekt, sikkerhet og kostnader av ibrutinib (Imbruvica) til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter med 11qdelesjon.

Ibrutinib (Imbruvica) er fra før innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon, samtidig som ibrutinib ble innført til behandling av pasienter med KLL som har mottatt minst én tidligere behandling (ID2013_030).

Beslutningsforum har besluttet å ikke innført Imbruvica til Waldenströms makroglobulinemi (ID2015_010 og ID2019_016) og til mantelcellelymfom (ID2014_001). Det er bestilt metodevurdering av flere andre indikasjoner for Imbruvica.

Aktuell indikasjonen i denne metodevurderingen er «som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL», i form av en utvidelse til også å inkludere bruk av Imbruvica ved del (11q22) mutasjon.

Metodevurdering av ibrutinib ved andre populasjoner med ubehandlet KLL er bestilt, eksempelvis ID2016_002 (avventer beslutning) og ID2020_035.



Pristilbud

Janssen har 18.8.2022 etter prisforhandling bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP (NOK)	LIS-AUP inkl.mva. (NOK)
586171	Imbruvica tab 140mg, 28 stk	19 576,60	
392962	Imbruvica tab 280mg, 28 stk	39 117,00	
143617	Imbruvica tab 420mg, 28 stk	58 657,30	
141051	Imbruvica tab 560mg, 28 stk	78 197,70	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Med maks-AUP er årskostnad om lag 765 000. Årskostnaden er beregnet med dosering 420 mg én gang daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Fra metodevurderingen fremgår at venetoklaks + antiCD20-antistoff er relevant komparator.

Legemiddelverket viser til metodevurdering av venetoklaks+antiCD20-antistoff (ID2019_100) og mener en tilsvarende, forenklet tilnærming vil være tilstrekkelig for å belyse prioriteringskriteriene i denne metodevurderingen for ibrutinib og har løst det opprinnelige oppdraget som var å vurdere effekt, sikkerhet og kostnader ved å gjøre en kostnadssammenligning mellom ibrutinib og venetoklaks + anti-CD20-antistoff.

Legemiddelverket skriver *Ibrutinib administreres kontinuerlig frem til progresjon og følgelig vil behandlingskostnadene øke progressivt med behandlingstiden. Kostnadene for venetoklaks + anti-CD20-antistoff tilsvarer omtrent 15 måneder med behandling med ibrutinib. Dersom det, tilsvarende beregningene i ID2016_002, legges til grunn forventet gjennomsnittlig behandlingsvarighet for ibrutinib på 5 år, vil en innføring av ibrutinib føre til en merkostnad sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff på ca. 1,1 millioner NOK per pasient basert på maksimal AUP inkl. mva. Dette forutsetter sammenlignbare kostnader i de påfølgende behandlingslinjene for de to behandlingalternativene.*

Sykehusinnkjøp har oppdatert beregningene med tilbudspriser. Med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet for ibrutinib på 5 år, vil kostnaden for én pasient være om lag [redacted] LIS-AUP inkl mva, [redacted] dersom den brukes i kombinasjon med antiCD20-antistoff. Kostnaden for én pasient som behandles med venetoklaks+antiCD20-antistoff (rituksimab) vil være om lag [redacted] LIS-AUP. Merkostnad for behandling av én pasient med ibrutinib (Imbruvica) vil være om lag [redacted] sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff basert på LIS-AUP inkl. mva.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til metodevurderingen, det er ikke gjort nye beregninger av budsjettkonsekvens.

Som vist i avsnittet over vil innføring av Imbruvica føre til en merkostnad sammenlignet med venetoklaks + antiCD20-antistoff på om lag [redacted] LIS-AUP (om lag 1,1 millioner NOK maks-AUP).



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ibrutinib besluttet innført i Beslutningsforum 26.9.2022 til aktuell indikasjon, kan ibrutinib forskrives fra 1.11.2022. Ibrutinib er en brutons tyrosin kinasehemmer (BTK-hemmer). Det er bestilt metodevurdering av to andre BTK-hemmer til behandling av KLL, zanubrutinib og akalabrutinib. De tre BTK-hemmerene er satt i samme sammenligningsgruppe for behandling av KLL i åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer, avtaleperioden har planlagt start 1.12.2022.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: Ibrutinib til KLL omfattes ikke av «nationell samverkan»¹ og har ikke subvention for denne pasientpopulasjonen². Subventioneras endast för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation.

Danmark: Ikke funnet informasjon om denne metoden. Basert på anbefaling av 15.6.2022 om acalabrutinib monoterapi til pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion(17p)/p53-mutation³, er det grunn til å tro at ibrutinib også er anbefalt.

England (NICE/NHS): Ikke funnet informasjon om subpopulasjon med mutasjoner, for ibrutinib monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff var det ikke mulig for NICE å lage en anbefaling da Janssen ikke har levert dokumentasjon⁴.

Oppsummering

Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon.

Merkostnad for behandling av én pasient med ibrutinib (Imbruvica) vil være om lag [redacted] sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff basert på LIS-AUP inkl. mva. (om lag 1,1 millioner NOK maks-AUP). Dersom ibrutinib besluttet innført i Beslutningsforum 26.9.2022 til aktuell indikasjon, kan ibrutinib forskrives fra 1.11.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

¹<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/beslutomsamverkansniva/lakemedelsominteomfattasavnationellsamverkan.4.11b119de1639e38ca5f33bb.html>

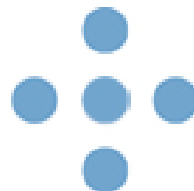
² <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20170801000135&docType=3&scrollPosition=600>

³ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>

⁴ <https://www.nice.org.uk/search?pa=1&ps=15&q=ibrutinib>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	27.6.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	9.8.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	18.8.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.8.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	65 dager hvorav 10 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 55 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 166 – 2022 ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20 til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53 mutasjon/11q-delesjon med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
2. Legemiddelkostnaden for Imbruvica er for høy sammenliknet med andre behandlingsoalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for Imbruvica tas i betraktning.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ibrutinib (Imbruvica) ikke innføres som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20 til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53 mutasjon/11q-delesjon med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Legemiddelkostnaden for Imbruvica er for høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for Imbruvica tas i betraktning.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Det var opprinnelig bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering i 2016, men Janssen-Cilag leverte ikke dokumentasjon til denne saken. Bestillerforum endret den 27. januar 2020 bestillingen til en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag og godkjent preparatomtale.

Janssen-Cilag har sendt inn dokumentasjon kun for pasientpopulasjonen eldre, fra 65-70 år, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon som i dag får behandling med bendamustin /rituksimab (BR) eller klorambucil/anti-CD20-antistoff, og enten rituksimab eller obinutuzumab (Clb + antiCD20). I innsendt dokumentasjon har Janssen-Cilag ikke inkludert pasienter som er egnet for behandling med fludarabin/syklofosamid/rituksimab (FCR) som i dag blir benyttet til de friskeste og yngste pasientene. Det er bestilt en egen metodevurdering for pasienter med 11q-delesjon (ID2020_033) som behandles som egen sak i herværende møte.

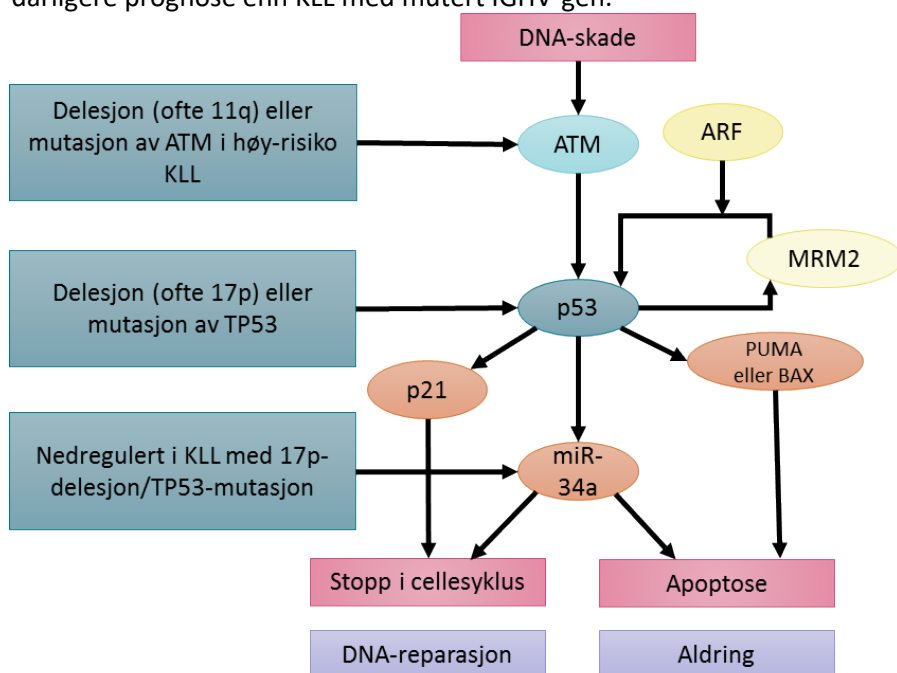
Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Kronisk lymfatisk leukemi er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. Sykdommen er den vanligste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Median alder ved diagnose er rundt 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn hos kvinner. Kronisk lymfatisk leukemi utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte kan påvises mange år før sykdommen gir kliniske symptomer og kun rundt 20 % er behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet. Femårs totaloverlevelse (OS) i Norge er omtrent 88 %, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnosetidspunktet (Binet stadium). Også andre risikofaktorer som alder, cytogenetiske avvik og genetiske mutasjoner påvirker overlevelsen og behovet for behandling. Mens en andel av pasientene aldri blir behandlingstrengende, har andre behov for flere behandlingslinjer. Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle legemidler som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende p53-signalvei. 17p-delesjon/TP53-mutasjon gir derfor dårlig respons ved slik behandling. Også 11q-delesjon er, som 17p-delesjon/TP53-mutasjon, knyttet til redusert effekt av kjemoimmunterapi. Somatisk hypermutasjon i KLL-cellenes foretrukne tungkjede («Immunoglobulin heavy chain», IGHV) gen er også av betydning for prognosen og remisjonens varighet ved bruk av kjemoimmunterapi. Kronisk lymfatisk leukemi med umutert IGHV-gen er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV-gen.



Alvorlighet og prognosetap

KLL er en kronisk sykdom med relativt lav dødelighet, men prognosen, og dermed alvorlighetsgraden av KLL er i stor grad avhengig av prognostiske faktorer. Tidligere publikasjoner oppgir

medianoverlevelse til å variere fra 24 år ved mutert IGHV-gen, til omtrent 8 år ved umutert IGHV-gen, 6,5 år ved 11q-delesjon og kun 2,5 år for pasienter med 17p-delesjon. Siden det ikke er beregnet kostnadseffektivitet i denne metodevurderingen er det ikke gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er beregnet at 40–80 pasienter vil være aktuelle for behandling årlig, avhengig av i hvor stor grad ibrutinib vil benyttes hos pasienter med mutert IGHV-gen. Subpopulasjonen med umutert IGHV-gen utgjør majoriteten (estimert til 90 av 150) av den totale behandlingstrengende førstelinje KLL-populasjonen i norsk klinisk praksis

Behandling med ibrutinib (Imbruvica)

Indikasjon for ibrutinib ved KLL

- Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL.

I herværende sak vurderes følgende undergruppe: eldre, fra 65-70 år, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon som i dag får behandling med bendamustin /rituksimab (BR) eller klorambucil/anti-CD20-antistoff (Clb + antiCD20).

- Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin/rituksimab til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling.

Imbruvica ble i 2015 innført i spesialisthelsetjenesten som monoterapi ved KLL:

- Etter minst én tidligere behandling.
- Førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.

Virkningsmekanisme

Ibrutinib hemmer enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK) som er et viktig signalmolekyl i B-celle-antigenreseptor-(BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. BTK-hemming forhindrer kreftcelle-adhesjon, -migrasjon og -proliferasjon, og fører samtidig til en økning av programmert celledød (apoptose) av kreftcellene.

Dosering

Anbefalt dose, enten som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling, er 420 mg per oralt en gang daglig. Behandlingen skal fortsette til sykdommen progredierer eller til pasienten ikke lenger tolererer behandlingen.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene opplevd hos mer enn 20 % av pasientene er diaré, nøytropeni, muskel-skjelettsmerter, utslett, blødninger, trombocytopeni, kvalme, feber, leddsmerter og infeksjoner i øvre luftveier. De vanligste grad 3 til 4 bivirkningene opplevd hos mer enn 5 % av pasientene er nøytropeni, trombocytopeni, pneumoni og hypertensjon.

For utfyllende informasjon om ibrutinib, henvises det til preparatomtalen for Imbruvica.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Anbefalinger for behandling av pasienter med KLL er gitt i «[Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer», sist oppdatert i mars 2021.

Målet med behandling av KLL er å oppnå lange perioder med progresjonsfri overlevelse (PFS) og lang totaloverlevelse (OS), samtidig som pasienten får minst mulig bivirkninger og god livskvalitet. Dagens rutinebehandling ved KLL er ikke kurativ. Nasjonale retningslinjer tilrår at behandlingen individualiseres basert på prognostiske og prediktive markører, alder, komorbiditeter, funksjonsstatus og behandlingsmål. Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter.

Kjemoimmunterapi med fludarabin/cyklofosfamid/rituksimab (FCR), bendamustin/rituksimab (BR) eller klorambucil/rituksimab (ClbR) er aktuelle behandlingsalternativer. Av disse blir ClbR betraktet som et sistevalg, siden dette behandlingsalternativet har begrenset effekt ved KLL. Denne behandlingen gis følgelig kun til pasienter som ikke kan tåle FCR eller BR.

Plassering av ibrutinib i behandlingstilbudet til tidligere ubehandlede pasienter med KLL

I innsendt dokumentasjon refererer Janssen-Cilag til tilgjengelig litteratur og har, basert på de faktorene de mener er relevante, delt inn behandlingstrengende førstelinjepasienter i tre kategorier:

- Høyrisikopasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon som er pasienter fra og med 70 år og/eller som er svake og dermed uegnet for full dose kjemoimmunterapi, og har umutert IgHV-gen, utgjør om lag 58 % av pasienter med symptomer. Det er denne pasientpopulasjonen som vurderes i denne metodevurderingen.
- Lavrisikopasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon som er pasienter under 70 år som tolererer full dose kjemoimmunterapi og/eller har mutert IgHV-gen, utgjør om lag 34 % av pasienter med symptomer.
- Pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, utgjør om lag 8 % av pasienter med symptomer.

Komparator

Legemiddelverket mener at bendamustin/rituksimab og klorambucil/anti-CD20-antistoff (rituksimab) er relevante komparatorer for denne metodevurderingen. Den faktiske fordelingen mellom bendamustin/rituksimab og klorambucil /anti-CD20-antistoff er usikker, men klinikere estimerer at om lag 75 % av aktuell populasjon behandles med bendamustin/rituksimab og 25 % med klorambucil/anti-CD20-antistoff.

Effektdokumentasjon

Studiene RESONATE-2 og ALLIANCE anses som de mest relevante for den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen. Etter dialog med Legemiddelverket har Janssen-Cilag også levert data fra iLLUMINATE-studien. Legemiddelverket mener at den samlede pasientpopulasjonen i de tre kliniske studiene er representative for den avgrensede populasjonen som blir vurdert.

Samtlige studier var åpne, randomiserte kliniske studier med progresjonsfri overlevelse (PFS) som primært utfallsmål. De sentrale sekundære utfallsmålene varierte noe mellom studiene, men inkluderte blant annet totaloverlevelse (OS) og ulike mål for respons på behandling (ORR, CR, MRD-negativitet).

RESONATE-2 var en randomisert, åpen fase 3-studie med eldre pasienter med komorbiditeter som gjorde at de ikke var egnet for behandling med fludarabin/syklofosfamid/rituksimab. I studien ble ibrutinib monoterapi sammenlignet med klorambucil monoterapi. I denne studien var pasienter med 17p-delesjon ekskluderte, men 11q-delesjon var til stede hos 20 % av pasientene og 44 % hadde umutert IgHV-gen. Median oppfølgingsstid var 18 måneder i hovedstudien, men opptil 78 måneder i oppfølgingsstudier.

I iLLUMINATE-studien ble kombinasjonsbehandling ibrutinib/obinutuzumab sammenlignet med klorambucil/obinutuzumab. Som RESONATE-2, inkluderte studien eldre, svakere pasienter, men til forskjell fra RESONATE-2 var også pasienter med 17p-delesjon inkludert.

Majoriteten av pasientene i iLLUMINATE hadde risikofaktorer, slik som 11q-delesjon (15 %), 17p-delesjon/TP53-mutasjon (18 %) og umutert IgHV-gen (54 %). Samlet var disse risikofaktorene til stede hos 65 % av pasientene. Studien hadde en median oppfølgingsstid på 31 måneder.

I iLLUMINATE-studien hadde 88 % i ibrutinib-armen mot 34 % i klorambucil-armen ikke progrediert etter 24 måneder, mens i RESONATE-2 var tilsvarende tall 80 % mot 37 %. Resultatene viser at behandling med ibrutinib gir vesentlig lengre tid til sykdomsprogresjon enn behandling med klorambucil.

ALLIANCE var en randomisert, åpen, trearmet fase 3-studie som inkluderte pasienter fra 65 år med tidligere ubehandlet KLL. Studien sammenlignet ibrutinib, både som monoterapi og i kombinasjon med rituksimab, med bendamustin/rituksimab. 17p-delesjon var til stede hos 6 %, TP53-mutasjon hos 10 %, 11q-delesjon hos 19 % og umutert IgHV-gen hos 61 %. Studien hadde en median oppfølgingstid på 38 måneder. Resultatene viser at 87 % av pasientene som fikk ibrutinib monoterapi, 88 % av pasientene som fikk ibrutinib/ rituksimab og 74 % som fikk bendamustin/ rituksimab, ikke hadde progrediert etter 24 måneder. Denne effektforskjellen er vesentlig mindre enn det som ble observert for ibrutinib sammenlignet med klorambucilbasert behandling i RESONATE-2 og iLLUMINATE-studiene.

Subgruppeanalysene fra studiene viser at resultatene for pasienter med høyrisikofaktorer, 17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IgHV-status, i liten grad skiller seg fra totalpopulasjonen. Dette kan delvis forklares med at pasienter med én eller flere av disse forandringene var i flertall i studiene, særlig var forekomsten høy i iLLUMINATE.

Oppsummering resultater

I resultatene fra de kliniske studiene fremgår det at ibrutinib gir vesentlig lengre tid til sykdomsprogresjon (målt som progresjonsfri overlevelse, PFS) enn klorambucilbasert behandling samt noe lengre PFS sammenlignet med bendamustin/rituksimab.

De kliniske studiene viser at ibrutinib er godt tolerert over tid, og at de fleste bivirkningene opptrer i starten av behandlingen. Det er generelt små forskjeller i alvorlighet av bivirkningene mellom ibrutinib og klorambucil. Det er færre hematologiske bivirkninger, særlig nøyttropeni ved ibrutinib-behandling enn ved bendamustin/rituksimab.

Resultatene samlet sett viser at ibrutinib vil ha stor nytte for de pasientene som i dag ikke er egnet for behandling med bendamustin/rituksimab og vil medføre en stor forbedring i behandlingstilbudet til denne pasientgruppen.

For pasienter som tåler behandling med bendamustin/rituksimab vil nytten av ibrutinib-behandling være mindre selv om disse også kan vente seg god effekt av behandlingen, er forskjellen fra dagens behandlingstilbud mindre. Dette gjelder særlig ettersom alle de aktuelle pasientgruppene også i dag har tilgang til behandling med ibrutinib i andrelinje.

Helseøkonomi

Pristilbud

Janssen-Cilag AS har 14.06.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP (NOK)	LIS-AUP inkl.mva. (NOK)
586171	Imbruvica tabl 140mg	19 576,60	
392962	Imbruvica tabl 280mg	39 117,00	
143617	Imbruvica tabl 420mg	58 657,30	
141051	Imbruvica tabl 560mg	78 197,70	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP (inkl mva). Med maksimal AUP er årskostnaden om lag 765 000. Årskostnaden er beregnet med dosering 420 mg én gang daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet. Det er heller ikke gjort beregning av alvorlighetsgrad.

Imbruvica gis til pasienten frem til sykdommen progredierer eller til pasienten ikke tolerer behandlingen slik at de samlede behandlingskostnadene blir høye. De andre legemidlene som benyttes, gis til pasientene som kurer i et tidsrom på opptil ett år.

Årskostnadene ved de aktuelle sammenlignbare behandlingene vises i tabellen under. Årskostnaden ved LIS-AUP er i tabellen oppgitt både eksklusive og inklusive merverdiavgift.

Legemiddelbehandling	Årskostnad (maks-AUP eks mva)	Årskostnad (LIS-AUP eks mva)	Årskostnad (LIS-AUP inkl mva)
Imbruvica	611 711 NOK		
Bendamustin/rituksimab	201 914 NOK		
Klorambucil/rituksimab	143 866 NOK		

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at behandling av aktuell pasientgruppe bestående av 40 -80 pasienter med Imbruvica (ibrutinib) vil medføre økte legemiddelkostnader på 53-105 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva) i det 5. budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklet. Disse budsjettberegningene inkluderer bare førstelinjebehandling, og tar ikke hensyn til eventuelle reduserte kostnader i de etterfølgende behandlingslinjene. Budsjettberegningene er ikke oppdatert med rabatterte priser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ibrutinib besluttet innført i Beslutningsforum 21.11.2022 til aktuell indikasjon, kan ibrutinib forskrives fra 15.12.2022. Ibrutinib er en Brutons tyrosin kinasehemmer (BTK-hemmer). Det er bestilt metodevurdering av to andre BTK-hemmer til behandling av KLL, zanubrutinib og akalabrutinib. De tre BTK-hemmerene er ansett som faglig likeverdige i behandling av KLL i åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: ibrutinib til KLL omfattes ikke av «nasjonell samverkan»¹

Danmark: ikke funnet informasjon om denne metoden. Til orientering: Medicinrådet anbefaler ikke acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombinasjon med obinutuzumab til pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uten deletions(17p)/p53-mutasjon. I denne vurderingen har BR og Clb + anti-CD20 vært komparatorer (16.6.2022)²

England (NICE/NHS): NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of ibrutinib for untreated chronic lymphocytic leukaemia without a 17p deletion or TP53 mutation because no evidence submission was received from Janssen–Cilag. We will review this decision if the company decides to make a submission.³

Vurdering fra fagdirektørene

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

¹

<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/beslutomsamverkansniva/lakemedelsominteomfattasavnationellsamverkan.4.11b119de1639e38ca5f33bb.html>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta452>

Kronisk lymfatisk leukemi er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. Sykdommen er den vanligste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Femårs totaloverlevelse (OS) i Norge er omtrent 88 %, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnosetidspunktet (Binet stadium).

Ibrutinib hemmer enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK) som er et viktig signalmolekyl i B-celle-antigenreseptor-(BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. Imbruvica gis i tablettform og benyttes frem til pasienten frem til sykdommen progredierer eller til pasienten ikke tolerer behandlingen slik at de samlede behandlingskostnadene blir høye.

I resultatene fra de kliniske studiene fremgår det at ibrutinib gir vesentlig lenger tid til sykdomsprogresjon (målt som progresjonsfri overlevelse, PFS) enn klorambucilbasert behandling, samt noe lengre PFS sammenlignet med bendamustin/rituksimab. Resultatene samlet sett viser at ibrutinib vil ha stor nytte for de pasientene som i dag ikke er egnet for behandling med bendamustin/rituksimab og vil medføre en stor forbedring i behandlingstilbudet til denne pasientgruppen. For pasienter som tåler behandling med bendamustin/rituksimab vil nytten av ibrutinib-behandling være mindre selv om disse også kan vente seg god effekt av behandlingen, er forskjellen fra dagens behandlingstilbud mindre. Alle de aktuelle pasientgruppene har i dag tilgang til behandling med ibrutinib i andrelinje.

Årskostnaden for behandling med Imbruvica er beregnet til [REDAKTERT] (LIS-AUP inkl mva), som er vesentlig høyere enn årskostnaden for behandling med bendamustin/rituksimab og klorambucil/rituksimab, som er beregnet til henholdsvis [REDAKTERT] (LIS-AUP inkl mva). Imbruvica gis til pasienten frem til sykdommen progredierer eller til pasienten ikke tolerer behandlingen slik at de samlede behandlingskostnadene blir høye. De andre legemidlene som benyttes, gis til pasientene som kurer i et tidsrom på opptil ett år.

Fagdirektørene anbefaler at ibrutinib (Imbruvica) ikke innføres som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20 til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53 mutasjon/11q-delesjon med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Legemiddelkostnaden for Imbruvica er for høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for Imbruvica tas i betaktning.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2016 002](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 04.07.2022

Sak til beslutning: **ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)**

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2016_002 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.07.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2016_002 ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	04.02.2016
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.03.2016 - 27.01.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	21.10.2014
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	04.02.2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22.12.2020
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	11.05.2021 - 31.08.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	17.06.2021 - 21.09.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	28.04.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	492 dager, hvorav 58 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette gir en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 434 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	18.03.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.03.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	14.06.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	21.06.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	96 dager hvorav 77 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 19 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	02.07.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 21. juni 2022

ID2016_002: ibrutinib (Imbruvica) Behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bakgrunn

Vi viser til forenklet metodevurdering av 28.4.2022. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader av ibrutinib (Imbruvica) til voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Det var opprinnelig bestilt en hurtig metodevurdering. Ettersom Janssen-Cilag ikke leverte dokumentasjon, bad Beslutningsforum 27.1.2020 om at oppdraget ble opprettholdt og at det gjøres en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader.

Metodevurderingen omhandler kun en undergruppe av populasjonen i bestillingen:

Eldre, svakare pasientar utan 17p-delesjon/TP53-mutasjon som i dag får behandling med bendamustin i kombinasjon med rituksimab (i det vidare forkorta BR) eller klorambucil i kombinasjon med anti-CD20-antistoff, enten rituksimab eller obinutuzumab (i det vidare forkorta Clb + anti-CD20).

Det kliniske miljøet har gitt innspill om at «BR er den behandlinga som i størst grad blir nytta til den aktuelle pasientgruppa i dag. Den faktiske fordelinga mellom BR og klorambucil + anti-CD20-antistoff er usikker, men klinikarane estimerer at om lag $\frac{3}{4}$ av aktuell populasjon blir behandla med BR og $\frac{1}{4}$ med klorambucil + anti-CD20-antistoff.»

Legemiddelverket mener at *pasienttalet som er aktuelle for behandling kan ventast å vere mellom 40 og 80 pasientar årleg, avhengig av i kva grad ibrutinib blir nytta til pasientar med mutert IgHV-gen.*

Imbruvica er fra 2015 innført i spesialisthelsetjenesten som monoterapi ved KLL:

- Etter minst én tidligere behandling



- Førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet

Imbruviva har MT, men er besluttet ikke innført

- Mantelcellelymfom (ID2014_001, beslutning 25.4.2016)
- Waldenströms makroglobulinemi (ID2015_010 og ID2019_016, beslutning 21.3.2022)

Det er bestilt metodevurdering av

- Førstelinjebehandling ved ubehandlet KLL til pasienter med del(11q22) mutasjon (ID2020_033)
- Monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet KLL (ID2020_035)
- I kombinasjon med venetoklaks til voksne med ubehandlet KLL (ID2022_067)

Pristilbud

Janssen-Cilag AS har 14.6.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP (NOK)	LIS-AUP inkl.mva. (NOK)
586171	Imbruvica tab 140mg	19 576,60	
392962	Imbruvica tab 280mg	39 117,00	
143617	Imbruvica tab 420mg	58 657,30	
141051	Imbruvica tab 560mg	78 197,70	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Med maks-AUP er årskostnad om lag 765 000. Årskostnaden er beregnet med dosering 420 mg én gang daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

- *Dei kliniske studiane viser at ibrutinib gir lengre tid til progresjon enn dagens tilgjengelege behandling.*
 - *Effekten er størst samanlikna mot klorambucilbasert behandling. Dette er behandling som i dag i hovudsak nyttast til dei eldste og sjukaste pasientane som ikkje kan tole BR.*
 - *Effekten samanlikna med BR er mindre tydeleg.*
 - *Ein del av pasientane som var inkludert i studiane hadde høgrisikofaktorar (17pdelesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IgHV-status) men subgruppeanalyser viser at effekten for desse pasientane i liten grad skil seg frå totalpopulasjonen.*
- *Studiane viser ingen sikker forskjell i totaloverleving.*



Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

- *Behandlingskostnadane for ibrutinib er vesentleg høgare enn for dagens standardbehandling.*
- *Ibrutinib gir lengre tid til pasientane har trong til ny behandling og den faktiske meirkostnaden som følgje av innføring vil truleg bli mindre enn samanlikninga av legemiddelkostnadar for førstelinjemedikamenta skulle tilsei.*

Imbruvica er eit legemiddel som gis til pasienten heilt til sjukdommen vidareutviklar seg eller pasienten ikkje toler behandlinga slik at dei samla behandlingarkostnadane blir høge. Dette skil seg frå legemidla som nyttast i dag og som Imbruvica blir samanlikna mot: desse har til felles at behandlingstida er tidsavgrensa og legemidla blir gitt til pasientane med faste intervall over eit tidsrom på opptil eit år.

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering i en annen sak, Imbruvica ved Waldenströms makroglobulinemi, der legemiddelkostnader og administrasjonskostnader for aktuelle kombinasjonsbehandlinger er beregnet. Det har ikke vært nevneverdige prisendringer for BR og Clb + anti-CD20 siden (LIS-AUP).

Sykehusinnkjøp har satt opp legemiddelkostnader for behandling med hhv Imbruvica (ibrutinib) og BR og Clb + anti-CD20, som er aktuell komparator for eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon:

Legemiddelbehandling	Årskostnad (maks-AUP eks mva)	Årskostnad (LIS-AUP eks mva)
Imbruvica	611 711 NOK	
BR	201 914 NOK	
Clb + anti-CD20	143 866 NOK	

Det er ikke gjort beregning av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering av 28.4.2022. Det er ikke gjort nye beregninger av budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ibrutinib besluttet innført i Beslutningsforum 29.08.2022 til aktuell indikasjon, kan ibrutinib forskrives fra 1.10.2022. Ibrutinib er en brutons tyrosin kinasehemmer (BTK-hemmer). Det er bestilt metodevurdering av to andre BTK-hemmer til behandling av KLL, zanubrutinib og akalabrutinib. De tre BTK-hemmerene er ansett som faglig likeverdige i behandling av KLL i åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer, avtaleperioden starter 1.12.2022.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: ibrutinib til KLL omfattes ikke av «nationell samverkan»¹

¹<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/beslutomsamverkansniva/lakemedelsominteomfattasavnationellsamverkan.4.11b119de1639e38ca5f33bb.html>



Danmark: ikke funnet informasjon om denne metoden. Til orientering: Medicinrådet anbefaler ikke acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombinasjon med obinutuzumab til pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uten delezione(17p)/p53-mutasjon. I denne vurderingen har BR og Clb + anti-CD20 vært komparatorer (16.6.2022²)

England (NICE/NHS): NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of ibrutinib for untreated chronic lymphocytic leukaemia without a 17p deletion or TP53 mutation because no evidence submission was received from Janssen–Cilag. We will review this decision if the company decides to make a submission.³

Oppsummering

Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib som monoterapi til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Legemiddelverket skriver «Studiane viser at Imbruvica bremsar utviklinga av KLL meir enn dagens behandling og gjer at det tar lenger tid før pasientane treng ny behandling. Effekten er vesentleg større samanlikna med klorambucilbasert behandling enn BR. Resultata for overleving viser at pasientane lev om lag like lenge uavhengig om dei får Imbruvica, BR eller klorambucil med støttebehandling.»

Kostnaden ved behandling med ibrutinib (Imbruvica) er betydelig høyere enn BR og klorambucilbasert behandling.

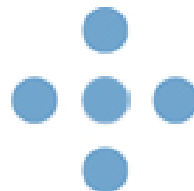
Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	18.3.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.3.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.6.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	21.6.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	96 dager hvorav 77 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 19 dager.	

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta452>



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 167 – 2022 ID2021_086 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med et anti CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_086 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med et anti CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Akalabrutinib (Calquence) innføres som monoterapi eller i kombinasjon med et anti CD20-antistoff, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Bruksområdet monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, kan først tas i bruk i forbindelse med oppstart av neste onkologianbud. For øvrig kan behandlingen tas i bruk fra 01.02.2023.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2021_086 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med et anti CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2021_086 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med et anti CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at akalabrutinib (Calquence) innføres som monoterapi eller i kombinasjon med et anti CD20-antistoff, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

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

Bruksområdet monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, kan først tas i bruk i forbindelse med oppstart av neste onkologianbud. For øvrig kan behandlingen tas i bruk fra 01.02.2023.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat i denne saken.

Det ble i Bestillerforum 22.06.2020 bestilt en kostnad-nyttevurdering for akalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Denne bestillingen er senere endret flere ganger, sist i Bestillerforum 20.06.2022 der det ble bestilt en forenklet vurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet for *ID2020_086 Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med et anti CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.*

På bakgrunn av beslutning i møte i Bestillerforum den 20.06.2022, sak 126-22¹, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2020_086 forenkles ytterligere, og det er utarbeidet et forenklet notat.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at akalabrutinib som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL), inkludert pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Legemiddelverkets notat baserer seg på EMAs vurderinger.

Vurderingen i denne saken er i tråd med godkjent indikasjon og gjelder både for mono- og kombinasjonsterapi med anti CD20-antistoff. I forbindelse med vurderingen av BTK-hemmeren ibrutinib, fikk Legemiddelverket innspill fra klinisk fagekspert om at det ikke foreligger tilstrekkelig evidens for at kombinasjonsterapi er bedre enn monoterapi, og at det derfor primært vil være monoterapi som er aktuell for bruk i norsk klinisk praksis.

Vurderingen er innsnevret til å omfatte pasienter med de spesifikke cytogenetiske forandringene; 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Dette er pasienter med høy risiko for residiv. Begrensningen i pasientgruppen er i samsvar med tidligere vurderinger for ibrutinib og venetoklaks.

Behandling med akalabrutinib i monoterapi eller i kombinasjon med et anti CD20-antistoff vil vurderes samlet for de spesifikke cytogenetiske forandringene; 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon, og det vil foreligge én felles beslutning om innføring/ikke innføring.

Behandling med Brutonkinase hemmere (BTK-hemmere) ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er et kjent behandlingsprinsipp i norsk klinisk praksis og Legemiddelverket har gjennomført flere metodevurderinger av BTK-hemmeren ibrutinib til behandling av KLL (ID2013_030, ID2016_002, ID2020_033).

AstraZeneca har 06.09.2021 levert dokumentasjon for vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av akalabrutinib ved aktuell indikasjon. Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte dokumentasjonen fra AstraZeneca. Legemiddelverket har kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om akalabrutinib til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet KLL.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

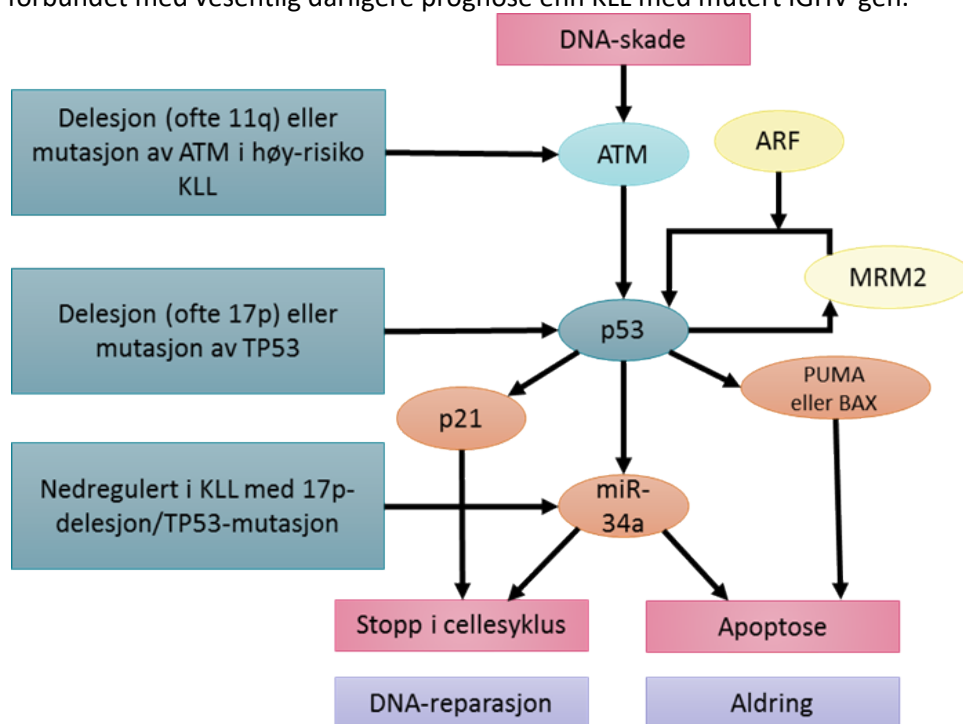
Bakgrunn

Om sykdommen

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. Sykdommen er den vanligste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Median alder ved diagnose er rundt 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn hos kvinner. Kronisk lymfatisk leukemi utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte kan påvises mange år før sykdommen gir kliniske symptomer og kun rundt 20 % er behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet. Femårs totaloverlevelse (OS) i Norge er omtrent

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

88 %, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnosetidspunktet (Binet stadium). Også andre risikofaktorer som alder, cytogenetiske avvik og genetiske mutasjoner påvirker overlevelsen og behovet for behandling. Mens en andel av pasientene aldri blir behandlingstrengende, har andre behov for flere behandlingslinjer. Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle legemidler som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende p53-signalvei. Både 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q delesjon gir derfor dårlig respons ved kjemoimmunterapi. Somatisk hypermutasjon i KLL-cellenes foretrukne tungkjede («Immunoglobulin heavy chain», IGHV) gen er også av betydning for prognosen og remisjonens varighet ved bruk av kjemoimmunterapi. Kronisk lymfatisk leukemi med umutert IGHV-gen er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV-gen.



Alvorlighet og prognosetap

KLL er en kronisk sykdom med relativt lav dødelighet, men prognosen, og dermed alvorlighetsgraden av KLL er i stor grad avhengig av prognostiske faktorer. Tidligere publikasjoner oppgir median-overlevelse til å variere fra 24 år ved mutert IGHV-gen, til omtrent 8 år ved umutert IGHV-gen, 6,5 år ved 11q-delesjon og kun 2,5 år for pasienter med 17p-delesjon. Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Anslagsvis vil opp mot 150 pasienter med tidligere ubehandlet KLL være behandlingstrengende årlig. Det antas at pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IGHV-gen utgjør henholdsvis omtrent 20, 30 og 90 pasienter årlig i norsk klinisk praksis. Undergruppene er imidlertid delvis overlappende og det ventes at de fleste pasientene som har 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-delesjon også har umutert IGHV-gen.

Behandling med akalabrutinib (Calquence)

Indikasjon

Akalabrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Denne saken omhandler undergruppen med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Behandling med akalabrutinib til eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon/11q-delesjon vurderes i ID2021_087. Det vises til egen sak i herværende møte.

Akalabrutinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling (ID2020_037) ble i [sak 153-2022](#) i Beslutningsforum den 21.11.2022, besluttet innført.

Virkningsmekanisme

Akalabrutinib er en selektiv hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i B-celleantigenreseptor (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. I B-cellene fører BTK-signaleren til B-celleoverlevelse og proliferasjon, og er nødvendig for celleadhesjon, celleforflytning og kjemotakse. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt danner en kovalent binding med cysteinenheten i BTKs aktive sete, noe som gir irreversibel inaktivering av BTK.

Dosering

Akalabrutinib gis peroralt som kapsler med dosering 100 mg to ganger daglig. Tilsvarende andre BTK-hemmere fortsetter behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

I de kliniske studiene hos pasienter som ble behandlet med akalabrutinib som monoterapi, var de vanligste ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 infeksjon (17,6 %), leukopeni (14,3 %), nøytropeni (14,2 %) og anemi (7,8 %). Hos de pasientene som ble behandlet med akalabrutinib i kombinasjons-behandling, var de vanligste bivirkningene ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 leukopeni (30 %), nøytropeni (30 %), infeksjon (21,5 %), trombocytopeni (9 %) og anemi (5,8 %).

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Calquence.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Anbefalinger for behandling av pasienter med KLL er gitt i «[Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer», sist oppdatert i mars 2021.

Målet med behandling av KLL er å oppnå lange perioder med progresjonsfri overlevelse (PFS) og lang totaloverlevelse (OS), samtidig som pasienten får minst mulig bivirkninger og god livskvalitet. Dagens rutinebehandling ved KLL er ikke kurativ. Nasjonale retningslinjer tilrår at behandlingen individualiseres basert på prognostiske og prediktive markører, alder, komorbiditeter, funksjonsstatus og behandlingsmål. Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter.

Følgende legemidler benyttes i dag til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon:

- Ibrutinib er innført til behandling pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon hvor behandling med kjemo-/immunterapi ikke er egnet.
- Venetoklaks i kombinasjon med et anti CD20-antistoff er innført til pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

Effektdokumentasjon

Sikkerhet og effekt av akalabrutinib ved tidligere ubehandlet KLL ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase-3-studie (ELEVATE-TN) hos 535 pasienter. Pasienter som var 65 år eller eldre, eller mellom 18 og 65 år med andre sykdomstilstander, ble randomisert 1:1:1 i tre armer til å motta akalabrutinib i kombinasjon med obinutuzumab, akalabrutinib som monoterapi eller klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Median oppfølgingsstid i studien var 28 måneder.

Resultatene er vist i tabellen under:

	Akalabrutinib pluss obinutuzumab N = 179	Akalabrutinib som monoterapi N = 179	Klorambucil pluss obinutuzumab N = 177
Progresjonsfri overlevelse*			
Antall tilfeller (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
Median (95 % KI), måneder	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR† (95 % KI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-
24 måneders estimat, % (95 % KI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Totaloverlevelse^a			
Dødelige utfall (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
HR (95 % KI)†	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-

KI = Konfidensintervall; HR = hasard ratio; NR = ikke nådd;

*Etter IRC-vurdering

†Basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell

^a Median OS ikke nådd i begge armene.

Av de 535 pasientene hadde 49 (9 %) 17p-delesjon, 61 (11 %) TP53-mutasjon og 95 (18 %) 11q-mutasjon. Hasardratio for progresjonsfri overlevelse (PFS) for akalabrutinib monoterapi sammenlignet med klorambucil pluss obinutuzumab var 0,23 [95 % KI (0,09, 0,61)] og 0,07 [95 % KI (0,02, 0,22)] for pasienter med henholdsvis del 17p/TP53-mutasjon og del 11q. EMA har vurdert at PFS-resultatene for akalabrutinib var konsekvente på tvers av undergrupper, inkludert pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

Helseøkonomi

I åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre i 1. linje ved kronisk lymfatisk leukemi:

- Akalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre som monoterapi-behandling i 1.linje ved kronisk lymfatisk leukemi.
- Akalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling i 1.linje ved kronisk lymfatisk leukemi.

Pristilbud

AstraZeneca har 28.10.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
479548	Calquence kapsel, 100mg, 60 stk	76 267,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP inkl mva og 927 922 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg akalabrutinib to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Calquence er om lag [redacted] LIS-AUP inkl mva.

Kostnadseffektivitet

Ibrutinib (Imbruvica) ble 14.12.2015 besluttet innført som førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunoterapi ikke er egnet.

Ibrutinib (Imbruvica) er til vurdering for behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon (ID2020_033). Det vises til egen sak i herværende møte.

Venetoklaks+ antiCD20-antistoff er besluttet innført i Beslutningsforum i sak 057-2021 den 31.05.202, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

Førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnader ved behandling med henholdsvis akalabrutinib (Calquence) og ibrutinib (Imbruvica). Med tilbudt pris er kostnadene ved behandling med Calquence [redacted] ved behandling med Imbruvica.

Behandling	Månedskostnad (LIS-AUP inkl mva)
Calquence*	[redacted]
Ibrutinib#	[redacted]

*Pristilbud av 28.10.2022. #Tilbudt pris, trer eventuelt i kraft i forbindelse med oppstart av ny avtale. Dagens månedskostnad [redacted] LIS-AUP inkl mva.

Dersom akalabrutinib og ibrutinib skal benyttes med anti CD20-antistoff er det for tiden rituksimab som benyttes, ikke obinutuzumab. Anti CD20-antistoff doseres i totalt 6 sykluser, kostnaden for 6 sykluser er totalt om lag [redacted] LIS-AUP.

Førstelinjebehandling når det foreligger 11q-delesjon

Venetoklaks + anti CD20-antistoff er innført til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Venetoklaks+ anti CD20-antistoff gis i 12 sykluser á 28 dager. Kostnaden for én pasient som behandles med venetoklaks+anti CD20-antistoff (rituksimab) er beregnet til [redacted] LIS-AUP inkl mva. Tilsvarende andre BTK-hemmere gis behandlingen med akalabrutinib inntil sykdoms-progresjon eller uakseptabel toksisitet

Med antatt gjennomsnittlig behandlingsvarighet for akalabrutinib på 5 år, vil kostnaden for én pasient være om lag [redacted] LIS-AUP inkl mva. [redacted] høyere enn behandling med venetoklaks + anti CD20-antistoff basert på LIS-AUP inkl mva.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke vurdert. Dersom akalabrutinib (Calquence) erstatter allerede etablert bruk av ibrutinib (Imbruvica) ved 17p-delesjon/TP53-mutasjon vil det medføre [redacted] Dersom akalabrutinib (Calquence) erstatter bruk av venetoklaks + anti CD20-antistoff vil [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom akalabrutinib besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022, kan ny pris tre i kraft ved neste prisoppdatering 01.02.2023. Bruksområdet *monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon*, kan først tas i bruk i forbindelse med start av avtaleperiode LIS22.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige:

TLV bedömer att effekt och säkerhet samt läkemedelskostnaden av Calquence är jämförbar med Imbruvica. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Calquence ska ingå i högkostnadsskyddet men med begränsad subvention(26.3.2021)² Begränsningen innebär att Calquence endast subventioneras

² <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-03-26-calquence-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=calquence>

som ensam behandling för tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som har genförändringar som kallas 17p-deletion och TP53-mutation

Danmark:

Medicinerådet anbefaler acalabrutinib monoterapi til patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion(17p)/p53-mutation³. Tiden, indtil patienterne oplever sygdomsforværring, er sammenlignelig for acalabrutinib monoterapi og den nuværende behandling med ibrutinib. Der er ikke dokumenteret forskel i overlevelse. Sikkerheden ved lægemidlerne er samlet set sammenlignelig, selvom lægemidlerne kan medføre forskellige bivirkningstyper.

Medicinerådet vurderer samlet set, at behandling med acalabrutinib monoterapi og ibrutinib er ligeværdige behandlinger, og at omkostningerne til behandlingerne er sammenlignelige. På den baggrund vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til acalabrutinib monoterapi er rimelige.

Skottland (SMC):

Indication under review: as monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)⁴.

Acalabrutinib (Calquence®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

SMC restriction: as monotherapy for the treatment of adult patients with previously untreated CLL who have a 17p deletion or TP53 mutation and in whom chemo-immunotherapy is unsuitable.

England (NICE/NHS):

Acalabrutinib as monotherapy is recommended as an option for untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in adults⁵, only if:

- there is a 17p deletion or TP53 mutation, or
- there is no 17p deletion or TP53 mutation, and fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (FCR), or bendamustine plus rituximab (BR) is unsuitable

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kronisk lymfatisk leukemi er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. Sykdommen er den vanligste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Femårs totaloverlevelse (OS) i Norge er omtrent 88 %, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnosetidspunktet.

Acalabrutinib er en selektiv hemmer av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK) som er et viktig signalmolekyl i B-celle-antigenreseptor-(BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. Acalabrutinib gis i tablettform og benyttes frem til sykdommen progredierer eller til pasienten ikke tolerer behandlingen lenger.

Vurderingen er innsnevret til å omfatte pasienter med de spesifikke cytogenetiske forandringene; 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Behandling med acalabrutinib vurderes samlet for de spesifikke cytogenetiske forandringene; 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

³ <https://medicnraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-abb-smc2346/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA689/chapter/1-Recommendations>

Sikkerhet og effekt av akalabrutinib ved tidligere ubehandlet KLL ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase-3-studie (ELEVATE-TN) hos 535 pasienter. Studien viste at behandling med akalabrutinib monoterapi og i kombinasjon med anti CD20-antistoff, gir en forbedring i progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse, sammenlignet med behandling med chlorambucil + anti CD20-antistoff. EMA har vurdert at PFS-resultatene for akalabrutinib er konsekvente på tvers av undergrupper, inkludert pasienter med del 17p/TP53-mutasjon og/eller del11q.

I norsk klinisk praksis behandles KLL i første linje med ibrutinib eller venetoklaks + rituksimab hos pasienter med del 17p/TP53-mutasjon og med venetoklak s+ rituksimab hos pasienter med del 11q22 mutasjon.

Årskostnaden for behandling med akalabrutinib (Calquence) er beregnet til [REDACTED] og er [REDACTED] ved behandling med ibrutinib med en årskostnad beregnet til [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at akalabrutinib (Calquence) innføres som monoterapi eller i kombinasjon med et anti CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

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

Bruksområdet monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon, kan først tas i bruk i forbindelse med oppstart av neste onkologianbud. For øvrig kan behandlingen tas i bruk fra 01.02.2023.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg vurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2021_086](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 25.11.2022

Sak til beslutning: ID2021_086: Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_086: Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 24.11.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_086 Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemeter.no	30.04.2020 - 31.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.06.2020 - 31.05 2021- 20.06.2022
Forenklet notat ferdigstilt fra Legemiddelverket	22.11.2022
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	26.10.2022 - endelig rapport 11.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.10.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	28.10.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	24 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 15 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 9 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	25.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 18. november 2022

ID2021_086: Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon

Bakgrunn

Vi viser til notat fra Legemiddelverket av 10.11.2022. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca, men har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om akalabrutinib til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Calquence (akalabrutinib) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL. I tillegg er Calquence (akalabrutinib) som monoterapi indisert til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling (ID2020_037).

Notatet omhandler en undergruppe av pasienter med pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL), begrenset til pasienter med spesifikke cytogenetiske forandringer (17p-delesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon)

Vi viser til åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer. Innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre i 1. linje kronisk lymfatisk leukemi:

Blod- og lymfekreft

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre som monoterapibehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi
- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi



Pristilbud

AstraZeneca har 28.10.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
479548	Calquence kapsel, 100mg, 60 stk	76 267,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 927 922 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg akalabrutinib to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Calquence er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til metodevurdering av 2.10.2015 for ibrutinib (Imbruvica) der pasienter med de spesifikke cytogenetiske forandringene 17p-delesjon/TP53-mutasjon ble vurdert (ID2013_030). Vi viser til metodevurdering av 8.8.2022 for ibrutinib (Imbruvica) for tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon (ID2020_033).

Ibrutinib (Imbruvica) ble 14.12.2015 besluttet innført slik:

Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:

- har fått minst én behandling tidligere, eller
- førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.

Ibrutinib (Imbruvica) er for tiden til vurdering i Beslutningsforum for behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon (ID2020_033).

Vi viser til at spesialistene i LIS onkologigruppe mener akalabrutinib og ibrutinib som mono- og kombinasjonsbehandling er sammenlignbare i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi.

Førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnader ved behandling med hhv akalabrutinib (Calquence) og ibrutinib (Imbruvica), med tilbudt pris er kostnadene ved behandling med Calquence [REDACTED] ved behandling med Imbruvica.

Behandling	Månedskostnad (LIS-AUP inkl mva)
Calquence*	[REDACTED]
Ibrutinib#	

*Pristilbud av 28.10.2022. #Tilbudt pris, trer eventuelt i kraft i forbindelse med oppstart av ny avtale. Dagens månedskostnad [REDACTED] LIS-AUP inkl mva.

Dersom akalabrutinib og ibrutinib skal benyttes med anti-CD20-antistoff er det for tiden rituksimab som benyttes, ikke obinutuzumab. Anti-CD20-antistoff doseres i totalt 6 sykluser, kostnaden for 6 sykluser er totalt om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Førstelinjebehandling når det foreligger 11q-delesjon



Venetoklaks + antiCD20-antistoff ble innført til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon i Beslutningsforum 31.5.2021. Vi viser til prisnotat for ID2020_033 Imbruvica, Sykehusinnkjøp har oppdatert beregningene med tilbudspriser for Calquence. Med antatt gjennomsnittlig behandlingsvarighet for akalabrutinib på 5 år, vil kostnaden for én pasient være om lag [REDACTED] LIS-AUP inkl mva. Kostnaden for én pasient som behandles med venetoklaks+antiCD20-antistoff (rituksimab) vil være om lag [REDACTED] LIS-AUP. Merkostnad for behandling av én pasient med akalabrutinib (Calquence) vil være om lag [REDACTED] sammenlignet med venetoklaks + anti-CD20-antistoff basert på LIS-AUP inkl. mva.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke vurdert. Dersom akalabrutinib (Calquence) erstatter allerede etablert bruk av ibrutinib (Imbruvica) ved 17p-delesjon/TP53-mutasjon vil det medføre [REDACTED] Dersom akalabrutinib (Calquence) tas i bruk ved del11q-delesjon vil det medføre [REDACTED] dersom Imbruvica ikke er innført.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Akalabrutinib er en Brutons tyrosinkinase hemmer (BTK-hemmer) og inngår i åpen anbudskonkurranse med andre BTK-hemmere og venetoklaks. Dersom Calquence besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022, kan ny pris tre i kraft ved neste prisoppdatering 1.2.2023. Noen av bruksområdene kan først tas i bruk i forbindelse med start av avtaleperiode LIS2207.

ID-nr	Indikasjon	Beslutning kan tre i kraft
ID2021_086	I kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon	Ved neste prisoppdatering
ID2021_086	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon	Ved start av neste avtaleperiode
ID2021_086	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 11q-delesjon mutasjon	Ved neste prisoppdatering*

* avhengig av status for ID2020_033 (Imbruvica)

Informasjon om refusjon av akalabrutinib (Calquence) i andre land

Sverige:

TLV bedömer att effekt och säkerhet samt läkemedelskostnaden av Calquence är jämförbar med Imbruvica. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Calquence ska ingå i högkostnadsskyddet men med begränsad subvention.¹(26.3.2021) Begränsningen innebär att Calquence endast subventioneras som ensam behandling för tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som har genförändringar som kallas 17p-deletion och TP53-mutation

¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-03-26-calquence-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=calquence>



Danmark:

Medicinerådet anbefaler acalabrutinib monoterapi til patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion(17p)/p53-mutation². Tiden, indtil patienterne oplever sygdomsforværring, er sammenlignelig for acalabrutinib monoterapi og den nuværende behandling med ibrutinib. Der er ikke dokumenteret forskel i overlevelse. Sikkerheden ved lægemidlerne er samlet set sammenlignelig, selvom lægemidlerne kan medføre forskellige bivirkningstyper.

Medicinerådet vurderer samlet set, at behandling med acalabrutinib monoterapi og ibrutinib er ligeværdige behandlinger, og at omkostningerne til behandlingerne er sammenlignelige. På den baggrund vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til acalabrutinib monoterapi er rimelige.

Skottland (SMC):

Indication under review: as monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)³.

Acalabrutinib (Calquence®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

SMC restriction: as monotherapy for the treatment of adult patients with previously untreated CLL who have a 17p deletion or TP53 mutation and in whom chemo-immunotherapy is unsuitable.

England (NICE/NHS):

Acalabrutinib as monotherapy is recommended as an option for untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in adults⁴, only if:

- there is a 17p deletion or TP53 mutation, or
- there is no 17p deletion or TP53 mutation, and fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (FCR), or bendamustine plus rituximab (BR) is unsuitable

Oppsummering

Med tilbudt pris er kostnadene ved behandling med Calquence [REDACTED] behandling med Imbruvica. Dersom Calquence besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022, kan ny pris tre i kraft 1.2.2023. Noen av bruksområdene kan først tas i bruk i forbindelse med start av avtaleperiode LIS2207.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

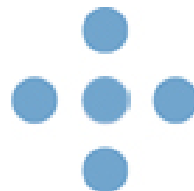
² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-abb-smc2346/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA689/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	26.10.2022	Endelig rapport 11.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.10.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	28.10.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	24 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 15 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 9 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 168 – 2022 ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Akalabrutinib (Calquence) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
2. Det er ikke dokumentert mereeffekt som kan tilsi at behandlingen kan ha en mye høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer for aktuell pasientgruppe.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at akalabrutinib (Calquence) ikke innføres som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Det er ikke dokumentert mereffekt som kan tilsi at behandlingen kan ha en mye høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer for aktuell pasientgruppe.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Det vises til Bestillerforum der det i sak 117-2021 (ID2021_087) ble bestilt en hurtig metode-vurdering med en kostnad-nyttevurdering for *akalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)*. På bakgrunn av beslutning i møte i Bestillerforum den 20.06.2022, sak 126-22¹, er det i

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningssprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

denne saken vurdert at det er mulig å forenkle saken ytterligere for deler av bestillingen, gjennom at det kun utarbeides et prisnotat. Denne vurderingen gjelder følgende undergruppe av bestillingen: *Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).*

Disse endringene er avklart med Bestillerforum via mail i uke 47/48.

Det er nylig gjennomført en forenklet metodevurdering av ibrutinib som monoterapi til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon (ID2016_002). Det vises til egen sak i herværende møte.

Det er tvilsomt om det vil tilkomme ytterligere nyttig informasjon gjennom en ny metodevurdering for akalabrutinib (Calquence) for denne delen av indikasjonen, og metodevurderingen for ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (ID2016_002), legges derfor til grunn for vurderingene i denne saken.

I åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer, blir følgende legemidler sammenlignet med hverandre ved behandling av KLL i førstelinje:

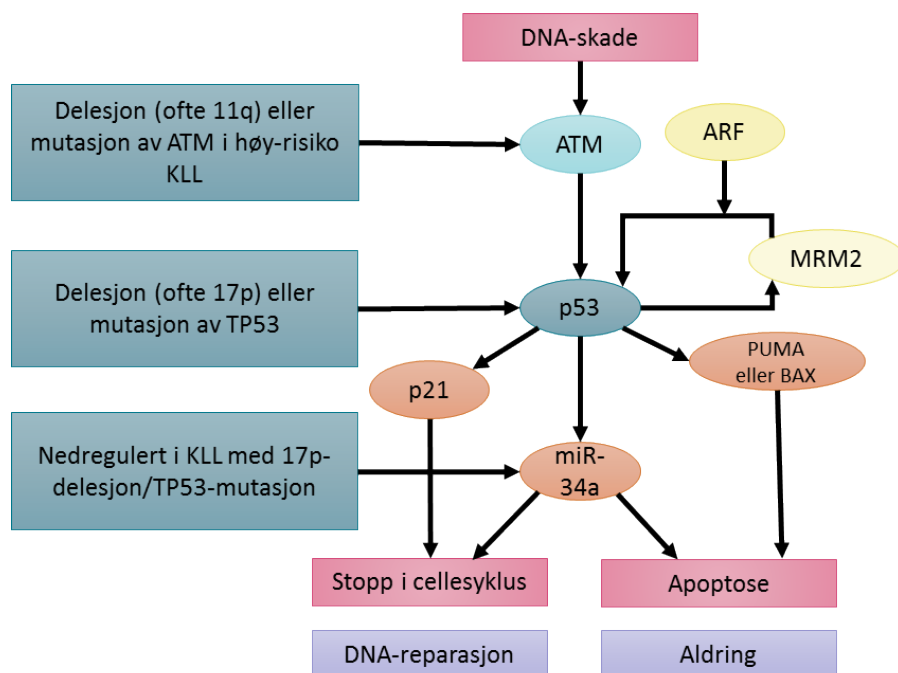
- Akalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre som monoterapibehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi.
- Akalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi.

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et prisnotat og det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. Sykdommen er den vanligste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Median alder ved diagnose er rundt 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn hos kvinner. Kronisk lymfatisk leukemi utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte kan påvises mange år før sykdommen gir kliniske symptomer og kun rundt 20 % er behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet. Femårs totaloverlevelse (OS) i Norge er omtrent 88 %, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnosetidspunktet (Binet stadium). Også andre risikofaktorer som alder, cytogenetiske avvik og genetiske mutasjoner påvirker overlevelsen og behovet for behandling. Mens en andel av pasientene aldri blir behandlingstrengende, har andre behov for flere behandlingslinjer. Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle legemidler som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende p53-signalvei. Både 17p-delesjon/TP53-mutasjon og 11q delesjon gir derfor dårlig respons ved kjemoimmunterapi. Somatisk hypermutasjon i KLL-cellenes foretrukne tungkjede («Immunoglobulin heavy chain», IGHV) gen er også av betydning for prognosen og remisjonens varighet ved bruk av kjemoimmunterapi. Kronisk lymfatisk leukemi med umutert IGHV-gen er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV-gen.



Alvorlighet og prognosetap

KLL er en kronisk sykdom med relativt lav dødelighet, men prognosen, og dermed alvorlighetsgraden av KLL er i stor grad avhengig av prognostiske faktorer. Tidligere publikasjoner oppgir median-overlevelse til å variere fra 24 år ved mutert IGHV-gen, til omtrent 8 år ved umutert IGHV-gen, 6,5 år ved 11q-delesjon og kun 2,5 år for pasienter med 17p-delesjon. Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas at 40-80 pasienter årlig vil være akutte for behandlingen, avhengig av i hvor stor grad pasienter med umutert IgHVgen vil ta i bruk behandlingen.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

I denne saken vurderes undergruppen: eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

I ID2021_086 vurderes undergruppen: voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Det vises til egen sak i herværende møte.

Det er også bestilt metodevurdering for resterende del av denne indikasjonen.

Akalabrutinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling (ID2020_037) ble i [sak 153-2022](#) i Beslutningsforum den 21.11.2022, besluttet innført.

Virkningsmekanisme

Akalabrutinib er en selektiv hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i B-celleantigenreseptor (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. I B-cellene fører BTK-signaleren til B-celleoverlevelse og proliferasjon, og er nødvendig for celleadhesjon, celleforflytning og kjemotakse.

Dosering

Anbefalt dose er 100 mg per oralt to ganger daglig. Behandlingen bør fortsette inntil sykdoms-progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med akalabrutinib er hodepine, nøytropeni, diare, anemi og respirasjonssymptomer.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Calquence.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Anbefalinger for behandling av pasienter med KLL er gitt i «[Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer», sist oppdatert i mars 2021.

Målet med behandling av KLL er å oppnå lange perioder med progresjonsfri overlevelse (PFS) og lang totaloverlevelse (OS), samtidig som pasienten får minst mulig bivirkninger av behandlingen og god livskvalitet. Dagens rutinebehandling ved KLL er ikke kurativ. Nasjonale retningslinjer tilrår at behandlingen individualiseres basert på prognostiske og prediktive markører, alder, komorbiditeter, funksjonsstatus og behandlingsmål. Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter.

Kjemoimmunterapi med fludarabin/cyklofosfamid/rituksimab (FCR), bendamustin/rituksimab (BR) eller klorambucil/rituksimab (ClbR) er aktuelle behandlingsalternativer. Av disse blir ClbR betraktet som et sistevalg, siden dette behandlingsalternativet har begrenset effekt ved KLL. Denne behandlingen gis følgelig kun til pasienter som ikke kan tåle FCR eller BR. BR og ClbR er aktuelle behandlingsregimer for eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon.

Helseøkonomi

Det vises til metodevurdering av ibrutinib som monoterapi til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon (ID2016_002):

Oppsummering fra Legemiddelverket:

Vurdering av nytte:

- *De kliniske studiene viser at ibrutinib gir lengre tid til progresjon enn dagens tilgjengelige behandling.*
 - *Effekten er størst sammenlignet med klorambucilbasert behandling. Dette er behandling som i dag i hovedsakelig benyttes til de eldste og sykeste pasientene som ikke tåler BR.*
 - *Effekten sammenlignet med BR er mindre tydelig.*
 - *En del av pasientene som var inkludert i studiene hadde høyrisikofaktorer (17pdelesjon/TP53-mutasjon, 11q-delesjon og umutert IgHV-status) men subgruppeanalyser viser at effekten for disse pasientene i liten grad skiller seg fra totalpopulasjonen.*
- *Studiene viste ingen sikker forskjell i totaloverlevelse.*

Vurdering av ressursbruk:

- *Behandlingskostnadene for ibrutinib er vesentlig høyere enn for dagens standardbehandling.*
- *Ibrutinib gir lengre tid til pasientene har behov for ny behandling og den faktiske merkostnaden som følge av innføring av ibrutinib vil trolig bli mindre enn sammenligningen av legemiddelkostnadene for førstelinjehbehandlingen skulle tilsi.*

Imbruvica gis til pasienten helt til sykdommen videreutvikler seg eller til pasienten ikke tåler behandlingen slik at de samlede behandlingskostnadene blir høye. Dette skiller seg fra legemidlene som benyttes i dag og som Imbruvica sammenlignes med. Disse har til felles at behandlingstiden er

tidsavgrenset og legemidlene blir gitt til pasientene med faste intervall over et tidsrom på opptil ett år.

Behandling med akalabrutinib fortsetter også inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, og vurderingene for ibrutinib vil også gjelde for akalabrutinib.

Pristilbud

AstraZeneca har 20.09.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser i forbindelse med vurdering om innføring av akalabrutinib (Calquence) i en senere linje:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
479548	Calquence kapsel, 100mg, 60 stk	76267,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP (inkl mva) og 927 922 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg akalabrutinib to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Calquence er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har oppdatert sammenligningen av kostnader ved behandling ved ubehandlet KLL fra prisnotat for Imbruvica av 21.6.2022. Årskostnaden ved LIS-AUP er i tabellen oppgitt både eksklusive og inklusive merverdiavgift.

Legemiddelbehandling	Årskostnad (maks-AUP eks mva)	Årskostnad (LIS-AUP eks mva)	Årskostnad (LIS-AUP inkl mva)
Imbruvica [§]	611 711 NOK		
Calquence*	742 338 NOK		
Bendamustin + anti CD20	201 914 NOK		
Chlorambucil + anti CD20	143 866 NOK		

*Pristilbud av 20.9.2022. [§]Pris tilbudt, ikrafttredelse avventer sak om midlertidig forføyning.

Dersom akalabrutinib skal benyttes med anti CD20-antistoff er det for tiden rituksimab som benyttes, ikke obinutuzumab. Anti CD20-antistoff doseres i totalt 6 sykluser, kostnaden for 6 sykluser er totalt om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvens i denne saken. I metodevurdering for Imbruvica ble det estimert en årlig budsjettkonsekvens på 53-105 millioner NOK (maksimal AUP, inkl mva) i det 5.budsjettåret.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Akalabrutinib er en Brutons tyrosinkinase hemmer (BTK-hemmer) og inngår i åpen anbuds-konkurranse med andre BTK-hemmere og venetoklaks. Hittil er ingen sammenlignbare legemidler innført til aktuell subpopulasjon. Dersom akalabrutinib besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022 til den aktuelle pasientgruppen, kan ny pris tre i kraft 01.02.2023.

Det er bestilt metodevurdering av en tredje BTK-hemmer zanubrutinib (Brukinsa) til behandling av KLL (ID2022_066 og ID2022_102).

Informasjon om refusjon av akalabrutinib (Calquence) i andre land

Sverige:

TLV bedömer att effekt och säkerhet samt läkemedelskostnaden av Calquence är jämförbar med Imbruvica. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Calquence ska ingå i högkostnadsskyddet men

med begrenset subvention.²(26.3.2021). Begrensningen innebär att Calquence endast subventioneras som ensam behandling för tidigare obehandlade vuxna pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som har genf r ndringer som kallas 17p-deletion og TP53-mutation

Danmark:

Medisinrådet anbefaler ikke acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab til pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion(17p)/p53-mutation.

Medisinrådet vurderer, at acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab forlænger tiden, indtil pasienterne oplever sygdomsforværring, sammenlignet med de nuværende behandlinger med chlorambucil i kombination med obinutuzumab og bendamustin i kombination med rituximab. Bivirkningsprofilerne er forskellige, og acalabrutinib er forbundet med færre hæmatologiske bivirkninger (særligt fald i antallet af nogle hvide blodlegemer og blodplader) end de nuværende behandlinger.

Acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab er dog betydeligt dyrere end den nuværende standardbehandling. Medisinrådet vurderer derfor, at omkostningerne er for høje i forhold til den forventede effekt.

Skottland (SMC):

Indication under review: as monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)³. Acalabrutinib (Calquence[Å]) is accepted for restricted use within NHSScotland.

SMC restriction: as monotherapy for the treatment of adult patients with previously untreated CLL without a del(17p) or TP53 mutation and who are ineligible for fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) therapy.

Acalabrutinib, compared with chlorambucil-obinutuzumab, significantly improved progression-free survival in adults with previously untreated CLL with co-morbidities.

England (NICE/NHS):

Acalabrutinib as monotherapy is recommended as an option for untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in adults⁴, only if:

- there is a 17p deletion or TP53 mutation, or
- there is no 17p deletion or TP53 mutation, and fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (FCR), or bendamustine plus rituximab (BR) is unsuitable

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kronisk lymfatisk leukemi er en blodkreftsykdom hvor immunceller (B-lymfocytter) vokser og deler seg uhemmet. KLL er en kronisk sykdom med relativt lav dødelighet, men prognosen, og dermed alvorlighetsgraden av KLL er i stor grad avhengig av prognostiske faktorer. I denne saken vurderes eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Denne pasientgruppen har sykdom med lavere alvorlighetsgrad enn pasienter med mutasjoner.

² <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-03-26-calquence-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=calquence>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2347/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA689/chapter/1-Recommendations>

Akalabrutinib er en selektiv hemmer av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK) som er et viktig signalmolekyl i B-celle-antigenreseptor-(BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. Akalabrutinib gis i tablettform og benyttes frem til pasienten frem til sykdommen progredierer eller til pasienten ikke tolerer behandlingen slik at de samlede behandlingskostnadene blir høye. Det antas at 40-80 pasienter årlig vil være aktuell for behandling.

Det er utarbeidet kun et prisnotat i denne saken. Vurderingene i saken støtter seg på at behandling med akalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib som mono- og kombinasjonsbehandling i førstelinje behandling av KLL, i LIS2207 Onkologianbudet sammenlignes. Det vises videre til en nylig gjennomført metodevurdering av ibrutinib. Legemiddelverket oppsummerer at ibrutinib gir lengre tid til progresjon enn dagens tilgjengelige behandling. Mereffekten er størst sammenlignet med klorambucilbasert behandling. Effekten sammenlignet med bendamustinbasert behandling er mindre tydelig. Studiene viste ingen sikker forskjell i totaloverlevelse.

Behandling med både akalabrutinib og ibrutinib gis til pasienten til sykdommen videreutvikler seg eller til pasienten ikke tåler behandlingen slik at de samlede behandlingskostnadene blir høye.

[Redacted text block]

Fagdirektørene anbefaler at akalabrutinib (Calquence) ikke innføres som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Det er ikke dokumentert mereffekt som kan tilsi at behandlingen kan ha en mye høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer for aktuell pasientgruppe.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg vurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Konst. Fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 01.12.2022

Sak til beslutning: ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 30.11.2022 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	31.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	31.05.2021 - endret i uke 47/48-2022
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	n.a
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	n.a
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	28.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	Det er ikke beregnet saksbehandlingstid.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	30.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 28. november 2022

ID2021_087: Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bakgrunn

Det vises til bestilling i Bestillerforum, sist endret 28.11.2022: Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Calquence som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)¹.

Vi viser til tidligere gjennomført metodevurdering for ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Vi viser til vårt prisnotat for Imbruvica av 21.6.2022. Metoden (ID2016_002) er for tiden til beslutning².

Vi viser til åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer. Innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre i 1. linje kronisk lymfatisk leukemi:

Blod- og lymfekreft

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre som monoterapibehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_no.pdf

² <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-iv>



- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi

Pristilbud

AstraZeneca har 20.9.2022 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
479548	Calquence kapsel, 100mg, 60 stk	76267,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 927 922 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg akalabrutinib to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Calquence er om lag [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Ibrutinib (Imbruvica) ble 14.12.2015 besluttet innført slik:

Ibrutinib (Imbruvica®) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:

- har fått minst én behandling tidligere, eller
- førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunoterapi ikke er egnet.

Ibrutinib (Imbruvica) er til vurdering i Beslutningsforum for behandling av kronisk lymfatisk leukemi som monoterapi til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon.

(ID2016_002). Janssen-Cilag leverte ikke dokumentasjon, og Legemiddelverket leverte dermed en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader.

Vi viser til at spesialistene i LIS onkologigruppe mener de aktuelle legemidlene er sammenlignbare.

Sykehusinnkjøp har oppdatert sammenligningen av kostnader ved behandling ved ubehandlet KLL fra prisnotat for Imbruvica av 21.6.2022

Legemiddelbehandling	Årskostnad (maks-AUP eks mva)	Årskostnad (LIS-AUP eks mva)
Imbruvica [§]	611 711 NOK	
Calquence*	742 338 NOK	
BR	201 914 NOK	
Clb + anti-CD20	143 866 NOK	

*Pristilbud av 20.9.2022. [§]Pris tilbudt, ikrafttredelse avventer sak om midlertidig forføyning. Årskostnaden for Imbruvica pr i dag er om lag [redacted] LIS-AUP eks mva.

Dersom akalabrutinib skal benyttes med anti-CD20-antistoff er det for tiden rituksimab som benyttes, ikke obinutuzumab. Anti-CD20-antistoff doseres i totalt 6 sykluser, kostnaden for 6 sykluser er totalt om lag [redacted] LIS-AUP.



Budsjettkonsekvenser

Vi viser til tilsvarende metodevurdering for Imbruvica der Legemiddelverket mener at *pasienttalet som er aktuelle for behandling kan ventast å vere mellom 40 og 80 pasientar årleg, avhengig av i kva grad ibrutinib blir nytta til pasientar med mutert IgHVgen.*

(..)

Basert på data og føresetnadane over har Legemiddelverket estimert at behandling av aktuell pasientgruppe (40 - 80 pasientar) med Imbruvica (ibrutinib) vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 53 - 105 millionar NOK inkl. mva i det 5. budsjettåret.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Akalabrutinib er en Brutons tyrosinkinase hemmer (BTK-hemmer) og inngår i åpen anbudskonkurranse med andre BTK-hemmere og venetoklaks. Hittil er ingen sammenlignbare legemidler innført til aktuell subpopulasjon. Dersom Calquence besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022 til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon/11q-delesjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL), kan ny pris tre i kraft 1.2.2023.

Informasjon om refusjon av akalabrutinib (Calquence) i andre land

Sverige:

TLV bedömer att effekt och säkerhet samt läkemedelskostnaden av Calquence är jämförbar med Imbruvica. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Calquence ska ingå i högkostnadsskyddet men med begränsad subvention.³ (26.3.2021) Begränsningen innebär att Calquence endast subventioneras som ensam behandling för tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, som har genförändringar som kallas 17p-deletion och TP53-mutation

Danmark:

Medicinerådet anbefaler ikke acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab til patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion(17p)/p53-mutation.

Medicinerådet vurderer, at acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab forlænger tiden, indtil patienterne oplever sygdomsforværring, sammenlignet med de nuværende behandlinger med chlorambucil i kombination med obinutuzumab og bendamustin i kombination med rituximab. Bivirkningsprofilerne er forskellige, og acalabrutinib er forbundet med færre hæmatologiske bivirkninger (særligt fald i antallet af nogle hvide blodlegemer og blodplader) end de nuværende behandlinger.

Acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab er dog betydeligt dyrere end den nuværende standardbehandling. Medicinerådet vurderer derfor, at omkostningerne er for høje i forhold til den forventede effekt.

Skottland (SMC):

³ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-03-26-calquence-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=calquence>



Indication under review: as monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)⁴.

Acalabrutinib (Calquence®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

SMC restriction: as monotherapy for the treatment of adult patients with previously untreated CLL without a del(17p) or TP53 mutation and who are ineligible for fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) therapy.

Acalabrutinib, compared with chlorambucil-obinutuzumab, significantly improved progression-free survival in adults with previously untreated CLL with co-morbidities.

England (NICE/NHS):

Acalabrutinib as monotherapy is recommended as an option for untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in adults⁵, only if:

- there is a 17p deletion or TP53 mutation, or
- there is no 17p deletion or TP53 mutation, and fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (FCR), or bendamustine plus rituximab (BR) is unsuitable

Oppsummering

Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Denne metoden gjelder eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Vi viser til åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer. Innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre i 1. linje kronisk lymfatisk leukemi:

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre som monoterapibehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi
- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi

Det er nylig gjennomført metodevurdering av ibrutinib som monoterapi til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon (ID2016_002). Vi viser til vårt prisnotat for Imbruvica av 21.6.2022 (ID2016_002).

Asbjørn Mack
Fagsjef

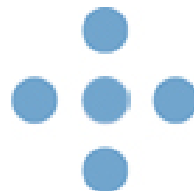
Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2347/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA689/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n/a	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n/a	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	28.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Det er ikke beregnet saksbehandlingstid.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 169 – 2022 ID2022_032 Abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakraft

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_032 Abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakraft.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Abirateron innføres i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til behandling av pasienter med høyrisiko hormonsfølsom prostatakraft.
2. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2022_032 Abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2022_032 Abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakraft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at abirateron innføres i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til behandling av pasienter med høyrisiko hormonfølsom prostatakraft.

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat i denne saken.

I Bestillerforum 25.04.2022 ble det gitt følgende oppdrag til Legemiddelverket i denne saken: *En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakraft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

På bakgrunn av beslutning i møte i Bestillerforum den 20.06.2022, sak 126-22¹, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2022_032 forenkles ytterligere, og det er utarbeidet et forenklet notat. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om abirateron til bruk i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft.

En kliniker i spesialisthelsetjenesten har sendt [forslag](#) til metodevurdering av abirateron ved aktuelt bruksområdet som er utenfor godkjent indikasjon for abirateron (off-label bruk). Innehaver av markedsføringstillatelsen til Zytiga (Janssen-Cilag) har ikke søkt det europeiske legemiddelbyrået (EMA) om indikasjonsutvidelse for Zytiga for det aktuelle bruksområdet. Patenttiden for Zytiga er imidlertid utløpt, og minst tre generiske abirateron-preparater fikk innvilget markedsføringstillatelse i 2021. Det første generiske abirateron-preparatet ble markedsført i Norge 15.09.2022. Det kan derfor virke mindre aktuelt at Janssen-Cilag vil søke om indikasjonsutvidelse for det aktuelle bruksområdet.

Det foreligger resultater fra en metaanalyse basert på to sammenslåtte data fra to delstudier i STAMPEDE-hovedstudien. Studiene som ble publisert høsten 2021, viser en markant bedring av metastasefri overlevelse og totaloverlevelse for denne pasientgruppen. Med henvisning til de lovende resultatene mottok Nye metoder et forslag om metodevurdering fra en kliniker i spesialisthelsetjenesten, datert 24.02.2022.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før, og Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemiddelet for flere indikasjoner innen prostatakraft, som er innført av Beslutningsforum.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Prostatakraft er den hyppigste kreftformen hos menn i Norge og utgjorde omtrent 27 % av alle nye krefttilfeller hos menn i perioden 2017-2021. I 2021 ble 5 188 menn diagnostisert med prostatakraft i Norge og 895 menn døde av prostatakraft i 2021. Prostatakraft rammer primært eldre menn, og har økt i takt med antallet eldre i befolkningen. Medianalder for prostatakraft er 70 år. Pasienter med metastatisk prostatakraft på diagnosetidspunktet har ofte en mer aggressiv biologi og hurtigere sykdomsutvikling enn pasienter som får metastaser etter behandling for lokal kreft. Rundt 8 % av nye tilfelle er metastatisk prostatakraft.

Pasientgrunnlag i Norge

Forslagsstiller oppgir at rundt 300 pasienter i året i Norge er aktuelle for behandling i høyrisikogruppen med minst 2 av 3 risikofaktorer (tumorstadium T3, Gleason-skår ≥ 8 og PSA >40 ng/ml). I tillegg antas det at opptil 200 pasienter kan være aktuelle i N(node)^{1,2}-situasjonen.

Behandling med abirateron

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjons-grunnlaget samt statusen for godkjeningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det sies om hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land

² Regionale lymfeknutemetastaser

Indikasjon

Abirateron er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT).
- behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert.
- behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaksel-basert kjemoterapiregime.

Abirateron (Zytiga) til første- og andrelinjebehandling av prostatakraft er metodevurdert (ID2013_036), og følgende beslutning foreligger:

- Abirateron (Zytiga) innføres til førstelinjebehandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert (beslutning 15.06.2015).
- Xtandi og Zytiga vurderes som medisinsk likeverdige medikamenter ved andrelinjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (beslutning 17.11.2014).

Abirateron til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi, for pasienter som ikke er egnet for kjemoterapi (ID2017_054), ble besluttet innført av Beslutningsforum i [sak 151-2022](#) den 21.11.2022³.

I metodevurdering ID2021_138 vurderes abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakraft. Dette bruksområdet er utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk). Det vises til egen sak i herværende møte.

Bruksområdet for denne metodevurderingen er utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk). Den foreslåtte bruken av abirateron vil være som tillegg til hormonbehandling/androgen deprivasjonsterapi (ADT) i 2-3 år og strålebehandling for pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft. Forslagsstiller vurderer at behandlingen er aktuell for pasienter med høyrisiko prostatakraft⁴, der høyrisiko defineres som 2 av 3 risikofaktorer (tumorstadium T3, Gleason-skår ≥ 8 og PSA >40 ng/ml), eller N(node) 1-situasjon. ADT og strålebehandling er standardbehandling for denne pasientgruppen i dag. Dette er en suboptimal behandling for pasientgruppen med høyest risiko, ifølge en norsk kliniker.

Virkningsmekanisme

Abirateronacetat omdannes in vivo til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntesen. Spesifikt hemmer abirateron enzymet CYP17 selektivt. Dette enzymet uttrykkes i- og er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatatumorvev. CYP17 katalyserer omdannelsen av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstendion. CYP17-hemming medfører også økt mineralokortikoidproduksjon i binyrene.

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgen-nivået. Androgensuppressiv terapi (ADT), som behandling med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjonen i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjonen i binyrene eller i tumorer. Behandling med abirateron reduserer serumtestosteron til nivåer under deteksjonsgrensen (for kommersielle tester) når det gis sammen med ADT.

³ I beslutningspunkt 3 i sak 151-2022 bes fagdirektørene vurdere og eventuelt beslutte om abirateron kan innføres uavhengig av om pasientene er egnet for kjemoterapi. Sak vil legges frem i Interregionalt fagdirektørmøte.

⁴ <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakraft-handlingsprogram/klassifikasjon-og-staging>

Dosering

Abirateron foreligger som filmdrasjerte tabletter som administreres peroralt. Den anbefalte dosen (ved godkjente indikasjoner) er 1000 mg (to 500 mg tabletter) som en daglig enkeltdose.

Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) brukes abirateron sammen med prednison/prednisolon 5 mg daglig. Ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft(mCRPC) brukes abirateron sammen med prednisolon/prednison 10 mg daglig.

Medisinsk kastrasjon med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Bivirkninger

Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller høyere, rapportert for de første 24 månedene i STAMPEDE-studiene, forekom hos 37 % i intervensjonsarmen versus 29 % i komparatorarmen i delstudien abirateron-studien. De vanligste rapporterte bivirkningene som forekom hyppigere i intervensjonsarmene sammenlignet med komparatorarmene var hypertensjon og økning av aminotransaminase.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Abirateron/Zytiga.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et «[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft](#)» fra Helsedirektoratet, sist oppdatert 14.10.2022.

Primærbehandling av prostatakraft er radikal prostataektomi (kirurgisk fjerning av prostatakjertelen) og radikal strålebehandling. Videre behandling med medikamentell/ kjemisk kastrasjon fjerner/hemmer testosteronets vekststimulerende effekt på kreftcellene. Denne behandlingen omtales som androgen deprivasjonsterapi (ADT).

Effektdokumentasjon

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet for bruk av abirateron hos pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft, er basert på den kliniske studien STAMPEDE. STAMPEDE-studien består av en rekke delstudier, som undersøker og sammenlikner ulike typer behandlingsregimer (inkludert kombinasjonsbehandlinger) med dagens standardbehandling, hos menn med prostatakraft som skal starte behandling med ADT. STAMPEDE-hovedstudien startet i 2005 og pågår fortsatt, med estimert studieavslutning i desember 2030. Det estimeres at om lag 12 200 pasienter totalt kommer til å delta i STAMPEDE-hovedstudien.

Noen av delstudiene i STAMPEDE er avsluttet og resultater er publisert. Aktuell for denne vurderingen er studien der pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft ble randomisert til behandling med ADT i kombinasjon med abirateron og prednisolon versus ADT alene (med ev. tillegg av lokal strålebehandling, hvis indisert, i begge behandlingsgrupper) (n=914) («abirateron-studien»).

Primærendepunktet i metaanalysen var metastasefri overlevelse (MFS). Sekundære endepunkter var blant annet totaloverlevelse (OS), prostatakraft-spesifikk overlevelse og progresjonsfri overlevelse (PFS). Median oppfølgingstid var 72 måneder for pasientgruppene samlet.

Det rapporteres at 82 % av pasientene som mottok abirateron i tillegg til standardbehandling var metastasefri, mot 69 % av dem som ikke fikk abirateron. Median metastasefri overlevelse var ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Videre var 86 % av pasientene som mottok abirateron i tillegg til standardbehandling fremdeles i live etter 6 år, mot 77 % av dem som ikke fikk tilleggsbehandling med abirateron. Median OS ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Også endepunktene for prostatakraft-spesifikk overlevelse og PFS var signifikant forlenget hos pasientene som mottok abirateron i tillegg til standardbehandling sammenlignet med pasientene som ikke fikk tilleggs-behandling med abirateron.

Helseøkonomi

Pristilbud

I åpen anbudskonkurranse LIS 2207c om levering av abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid, er det mottatt flere tilbud på abirateron 500 mg tabletter. Prisene vil gjelde fra avtalestart 01.12.2022. Tilbudet med den laveste prisen presenteres under:

Anbud	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
LIS2207c	Abirateron tablett 500 mg, 56 stk	33 686, 80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbuds LIS-AUP og 439 132 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1000 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for abirateron er [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

Dersom 300 pasienter behandles med abirateron i opptil 2 år, medfører det årlige legemiddelkostnader på opptil [REDACTED] med LIS-AUP.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom abirateron blir besluttet innført til aktuell pasientpopulasjon på møte i Beslutningsforum 12. 12.2022 kan legemiddelet forskrives fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av abirateron til aktuell indikasjon i andre land

Det er ikke tilgjengelig informasjon om hvorvidt abirateron er innført for det aktuelle bruksområdet i Sverige, Danmark, Skottland eller England.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen hos menn i Norge og utgjorde ca. 27 % av alle nye krefttilfeller hos menn i perioden 2017-2021. Det er anslått at omtrent 300 pasienter i året i Norge er aktuelle for behandling i høyrisikogruppen med minst 2 risikofaktorer. I tillegg antas det at opptil 200 pasienter kan være aktuelle i N1-situasjonen.

Abirateron reduserer kroppens egenproduksjon av testosteron ved å hemme enzymet CYP17 som fins i testiklene og andre steder i kroppen. Siden prostatakreft er avhengig av testosteron for å vokse, vil redusert produksjon av testosteron redusere kreftens evne til vekst.

Det er utarbeidet et forenklet notat som oppsummerer offentlig tilgjengelig data.

Bruksområdet i denne vurderingen er utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk). Patentet på Zytiga er utløpt og det forventes ikke søknad om markedsføringstillatelse på aktuell indikasjon.

Det foreligger en metaanalyse av to RCT-studier som ble publisert høsten 2021. Resultatene viser en betydelig forbedring av metastasefri overlevelse og totaloverlevelse for denne pasientgruppen. Årskostnad for behandling med abirateron [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at abirateron innføres i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft.

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2022_032](#)
5. Innspill fra [Prostatakreftforeningen](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 15.11.2022

Sak til beslutning: ID2022_032: Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft.

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2022_032: Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft.**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 14.11.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_032 Abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.01.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.04.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	07.11.2022
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	07.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	n.a.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	08.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	2 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	14.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 08. november 2022

ID2022_032: Abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakraft

Bakgrunn

Det vises til forslag fra kliniker ved OUS datert 24.02.2022 og til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 07.11.2022.

Legemiddelverket presenterer resultater fra en metaanalyse basert på to randomiserte kliniske studier. I delstudie I (abirateronstudien) ble pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft randomisert til behandling med ADT i kombinasjon med abirateron og prednisolon versus ADT alene (med ev. tillegg av lokal strålebehandling der dette var indisert).

Zytiga har følgende godkjente indikasjoner:

ZYTIGA er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- *behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) (se pkt. 5.1).*
- *behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert (se pkt. 5.1).*
- *behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime.*

Zytiga (abirateron) har altså ikke indikasjon for behandling av pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft, som er den aktuelle metoden som vurderes. Generisk abirateron er tilgjengelig for forskrivning fra 01.12.2022, og det er ikke forventet at MT-innehaver av originalpreparatet vil søke om utvidet indikasjon.



For den aktuelle pasientgruppen er dagens standardbehandling androgendeprivasjonsterapi (ADT) og stråling. Behandling av abirateron i opptil 2 år vil komme i tillegg. Forslagsstiller antar at metoden kan være aktuell for 300 pasienter i året i Norge.

Pristilbud

I åpen anbudskonkurranse LIS 2207c om levering av abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid, er det mottatt flere tilbud på abirateron 500 mg tabletter. Prisene vil gjelde fra avtalestart 01.12.2022. Tilbudet med den laveste prisen presenteres under:

Anbud	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
LIS2207c	Abirateron tablett 500 mg, 56 stk	33 686, 80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 439 132 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1000 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for abirateron er [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

Dersom 300 pasienter behandles med abirateron i opptil 2 år, medfører det årlige utgifter på legemiddelbudsjettet på opptil [redacted] med tilbudspriser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom abirateron blir besluttet innført til aktuell pasientpopulasjon på møte i Beslutningsforum 12. 12.2022 kan legemiddelet forskrives fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av abirateron til aktuell indikasjon i andre land

Det er ikke tilgjengelig informasjon om hvorvidt abirateron er innført for det aktuelle bruksområdet i Sverige, Danmark, Skottland eller England.

Oppsummering

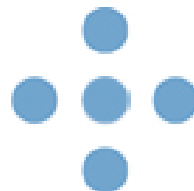
Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhetsdata for abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft. Det foreligger ikke dokumentasjon for dette bruksområdet i godkjent preparatomtale for abirateron eller noen vurderingsrapport fra EMA, siden det ikke er søkt om MT for dette bruksområdet. Dersom abirateron blir besluttet innført til aktuell pasientpopulasjon på møte i Beslutningsforum 12. 12.2022 kan legemiddelet forskrives ved beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.11.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n.a.	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	2 dager	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 170 – 2022 ID2021_138 Abirateron i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2021_138 Abirateron i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata.*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Abirateron innføres i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata.
2. Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_138 Abirateron i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2021_138 Abirateron i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at abirateron innføres i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata.

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har i tråd med bestilling i Bestillerforum sak 121-22, den 20.06.2022, utarbeidet en forenklet metodevurdering. Folkehelseinstituttet har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere og vurdere studier om effekten av abirateron i kombinasjon med og docetaxel og ADT-behandling hos personer som har nydiagnostisert de novo metastatisk kreft i prostata sammenlignet med docetaxel og ADT-behandling.

Denne behandlingen er vurdert av arbeidsgruppen for handlingsprogrammet for prostatakreft, som nå anbefaler denne behandling forutsatt beslutning om innføring i Nye metoder. En norsk kliniker har på vegne av Norsk urologisk cancergruppe og Handlingsprogrammet for behandling av prostatakreft, sendt [forslag](#) til metodevurdering av abirateron i kombinasjon med docetaxel til behandling av

pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata. Dette bruksområdet er utenfor godkjent indikasjon for abirateron (off-label bruk). Innehaver av markedsføringstillatelsen til Zytiga (Janssen-Cilag) har ikke søkt det europeiske legemiddelbyrået (EMA) om indikasjonsutvidelse for Zytiga for det aktuelle bruksområdet. Patenttiden for Zytiga er utløpt, og tre generiske abirateron-preparater fikk innvilget markedsføringstillatelse i 2021. Det første generiske abirateron-preparatet ble markedsført i Norge 15.09.2022. Det kan derfor virke lite aktuelt at Janssen vil søke om indikasjonsutvidelse for det aktuelle bruksområdet.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen hos menn i Norge og utgjorde omtrent 27 % av alle nye krefttilfeller hos menn i perioden 2017-2021. I 2021 ble 5 188 menn diagnostisert med prostatakreft i Norge og 895 menn døde av prostatakreft i 2021. Prostatakreft rammer primært eldre menn, og har økt i takt med antallet eldre i befolkningen. Medianalder for prostatakreft er 70 år. Pasienter med metastatisk prostatakreft på diagnosetidspunktet har ofte en mer aggressiv biologi og hurtigere sykdomsutvikling enn pasienter som får metastaser etter behandling for lokal kreft. Rundt 8 % av nye tilfelle er metastatisk prostatakreft.

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas at omtrent 400 pasienter årlig kan være aktuelle for denne behandlingen.

Behandling med abirateron

Indikasjon

Abirateron er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakreft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT).
- behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert.
- behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime.

Behandlinger med abirateron vurdert av Beslutningsforum:

Abirateron (Zytiga) til første- og andrelinjebehandling av prostatakreft er metodevurdert (ID2013_036), og følgende beslutning foreligger:

- Abirateron (Zytiga) innføres til førstelinjebehandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert (beslutning 15.06.2015).
- Xtandi og Zytiga vurderes som medisinsk likeverdige medikamenter ved andrelinjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakreft (beslutning 17.11.2014).

Abirateron til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi, for pasienter som ikke er egnet for kjemoterapi (ID2017_054), ble besluttet innført av Beslutningsforum i [sak 151-2022](#) den 21.11.2022¹.

I metodevurdering ID2022_032 vurderes abirateron i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakraft. Dette bruksområdet er utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk). Det vises til egen sak i herværende møte.

Virkningsmekanisme

Abirateronacetat omdannes in vivo til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntesen. Spesifikt hemmer abirateron enzymet CYP17 selektivt. Dette enzymet uttrykkes i og er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatatumorvev. CYP17 katalyserer omdannelsen av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstendion. CYP17-hemming medfører også økt mineralkortikoidproduksjon i binyrene.

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgen-nivået. Androgensuppressiv terapi (ADT), som behandling med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjonen i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjonen i binyrene eller i tumorer. Behandling med abirateron reduserer serumtestosteron til nivåer under deteksjonsgrensen (for kommersielle tester) når det gis sammen med ADT.

Dosering

Abirateron foreligger som filmdrasjerte tabletter som administreres peroralt. Den anbefalte dosen (ved godkjente indikasjoner) er 1000 mg (to 500 mg tabletter) som en daglig enkeltdose.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved bruk av abirateron inkluderer urinveisinfeksjoner, hypokalemi, høyt blodtrykk, perifert ødem og økte nivåer av leverenzymene. Sjeldne bivirkninger inkluderer hjerteproblemer, leverproblemer, skjelettbrudd i ben eller brusk og allergisk alveolitt.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Abirateron/Zytiga.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et «[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft](#)» fra Helsedirektoratet, sist oppdatert 14.10.2022.

Fra handlingsprogrammet:

Primærbehandling av prostatakraft er radikal prostataektomi (kirurgisk fjerning av prostatakjertelen) og radikal strålebehandling. Videre behandling med medikamentell/ kjemisk kastrasjon fjerner/ hemmer testosteronets vekststimulerende effekt på kreftcellene. Denne behandlingen omtales som androgen deprivasjonsterapi (ADT).

Alle pasienter som starter kastrasjonsbehandling ved metastatisk prostatakraft bør innen 3 måneder, vurderes for induksjonskjemoterapi med 6 kurer docetaxel 75 mg/kvm hver 3. uke, eller et nytt antihormonelt legemiddel inntil progresjon (apalutamid, enzalutamid eller abirateron). Nytteeffekt på gruppenivå i form av bedret totaloverlevelse, forlenget progresjonsfrihet og tid til symptom-utvikling, sammenlignet med kastrasjonsbehandling alene, må vurderes opp mot ulempen ved å eksponeres for utvidet medikamentell behandling tidlig i sykdomsforløpet, spesielt hos eldre og/eller komorbide. Overlevelsesgevinst er best dokumentert ved utbredte metastaser på diagnose-tidspunktet og mer

¹ I beslutningspunkt 3 i sak 151-2022 bes fagdirektørene vurdere og eventuelt beslutte om abirateron kan innføres uavhengig av om pasientene er egnet for kjemoterapi. Sak vil legges frem i Interregionalt fagdirektørmøte.

usikker ved langsomt progredierende metastaser flere år etter påvist lokalisert sykdom. Nye metoder har ved denne indikasjonen innført bruk av apalutamid, enzalutamid og abirateron monoterapi hos pasienter som ikke er kandidater for docetaksel.

To nylig publiserte studier viser overlevelsesgevinst av å kombinere kastrasjon og docetaksel med henholdsvis abirateron (PEACE-1) eller darolutamid (ARASENS). PEACE 1 inkluderte bare pasienter med primærmestastatisk sykdom, denne andelen var ca 85 % i ARASENS. Med basis i disse studiene anbefaler handlingsprogramgruppen at «trippelbehandling» vurderes, spesielt ved primærmestastatisk sykdom og høy metastasebyrde.

Effektdokumentasjon

Folkehelseinstituttet har gjort søk i aktuelle forskningsdatabaser (september 2022), og fant én pågående randomisert kontrollert studie fase III-studie (PEACE-1). I PEACE-1 undersøkes den kliniske nytten av androgen deprivasjonsterapi (ADT) med/uten docetaksel med/uten lokal radioterapi (RXT) med/uten abirateron og prednison hos pasienter med nydiagnostisert metastatisk kastrasjons-sensitiv prostatakreft (mCSPC).

Studien inkluderte 1173 menn med nydiagnostisert mCSPC. Deltakerne var menn 18 år og eldre med histologisk eller cytologisk bekreftet de novo metastatisk prostata adenocarcinom. Videre hadde de Eastern Cooperative Oncology Group performance status på 0–1 (eller 2 på grunn av skjelett-smerter).

Deltakerne ble randomisert til fire grupper:

1. Standardbehandling (178 fikk docetaxel)
2. Standardbehandling og strålebehandling (177 fikk docetaxel)
3. Standardbehandling og abirateron (n = 177)
4. Standardbehandling og strålebehandling og abirateron (n = 178)

For 710 av pasientene bestod standardbehandlingen av ADT+ docetaksel.

Hovedutfallene i studien var radiografisk progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.

Studien rapporterte oppfølging opp til 6 år. Studien pågår fortsatt og er planlagt å vare i 10 år.

Median oppfølgingstid ved interimsanalysen var 3,5 år for radiografisk progresjonsfri overlevelse og 4,4 år for total overlevelse.

Resultater fra studien viser at behandling med abirateron i kombinasjon med ADT + docetaksel gir statistisk signifikant forbedring i radiografisk progresjonsfri overlevelse hos menn med mCSPC.

Abiraterons innvirkning på total overlevelse (OS) interagerte ikke med strålebehandling, derfor ble OS-analysen utført for begge abirateron-armene samlet. Studien dokumenterer en total overlevelsesgevinst ved behandling med abirateron+docetaksel+ADT sammenlignet med docetaksel + ADT hos menn med nydiagnostisert mCSPC.

De rapporterte resultatene fra interimanalysen og FHI sin vurdering vises i tabellen under:

Resultater

Tabell 1: Oppsummering av hovedfunn (Summary of Findings) for sammenligningen av abirateron og docetaxel i kombinasjon versus docetaxel alene

Hva skjer?	Hvor stor er forskjellen?	Tillit til resultatet*	Absolutt effekt**	Relativ effekt
Progresjonsfri overlevelse Abirateron og docetaxel gir muligens stor økning i overlevelse sammenlignet med docetaxel alene	▲▲▲ Stor	⊕⊕○○ Lav	Økning fra 2,0 til 4,5 år	HR 0,50 (99,9 % KI 0,34-0,71*)
Total overlevelse² Abirateron og docetaxel gir muligens en stor økning i total overlevelse sammenlignet med bare docetaxel	▲▲▲ Stor	⊕⊕○○ Lav	Ikke oppgitt***	HR 0,75 (95,1 % KI 0,59-0,95)
CRPC fri overlevelse Abirateron og docetaxel gir muligens en stor økning i overlevelse sammenlignet med bare docetaxel	▲▲▲ Stor	⊕⊕○○ Lav	Økning fra 1,5 år til 3,2 år	HR 0,38 (95 % KI 0,31-0,47)
Prostata cancer spesifikk overlevelse Abirateron og docetaxel gir muligens en liten økning i prostata cancer spesifikk overlevelse sammenliknet med bare docetaxel	▲▲▲ Stor	⊕⊕○○ Lav	Ikke oppgitt***	HR 0,69 (95 % KI 0,53-0,90)
Alvorlige bivirkninger Abirateron og docetaxel gir muligens noen flere alvorlige bivirkninger sammenliknet med bare docetaxel	▲▲▲ Liten	⊕⊕○○ Lav	Rapportert av 63 % (217 av 347) i abiraterongruppen vs 52 % (181 av 350) i kontrollgruppen	RR 1,21 (95 % KI: 1,06-1,38)
HR (Hazard ratio), RR (Risk ratio), KI (konfidensintervall) – et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter. *Tillit til resultatet handler om vi kan være trygge på at resultatet gjenspeiler virkeligheten. Vi har nedgradert to nivåer på grunn av uklar risiko for systematiske skjevheter i studien (manglende blinding, endringer i protokollen underveis i studien, og at studien fortsatt pågår.) **Vurdering av hva som er en stor, moderat, eller liten hazard ratio (HR) vil nødvendigvis bygge på en skjønnsmessig vurdering. Vi har basert vurderingene våre på hva fagekspertene har uttalt og oppgir også både relative og absolutte effekter i tabellen. *** Den forhåndsbestemte statistiske styrken ble ikke oppnådd for dette utfallet.				

FHI vurderer tillit til resultatene ved GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Den inkluderte studien hadde uklar risiko for systematiske skjevheter, og FHI valgte å trekke ned to nivåer for dette (manglende blinding, endringer i studien underveis og interimanalyser).

Helseøkonomi

Pristilbud

I åpen anbudskonkurranse LIS 2207c om levering av abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid, er det mottatt flere tilbud på abirateron 500 mg tabletter. Prisene vil gjelde fra avtalestart 01.12.2022. Tilbudet med den laveste prisen presenteres under:

Anbud	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
LIS2207c	Abirateron tablett 500 mg, 56 stk	33 686, 80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 439 132 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1000 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for abirateron er [redacted] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet av å legge til abirateron til docetaxel (standardbehandling) for denne pasientgruppen. FHI sin konklusjon er et abirateron gitt sammen med docetaxel muligens

gir økt progresjonsfri overlevelse og total overlevelse hos menn med hormonsensitiv kreft i prostata med spredning ved diagnosetidspunktet.

Budsjettkonsekvenser

Det framgår av [forslaget](#) til metodevurdering at metoden kan være aktuell for omtrent 400 pasienter i Norge årlig. Behandlingsvarighet med abirateron i PEACE-1 studien var inntil sykdomsprogresjon, kastrasjonsresistens, uakseptabel toksisitet eller død. Median tid til kastrasjonsresistens var 3,2 år i den aktuelle behandlingsarmen.

For hver ett-hundrede pasienter som får abirateron i tillegg til docetaxel i tre år, øker de årlige legemiddelutgiftene til behandlingen [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom abirateron blir besluttet innført til aktuell pasientpopulasjon, kan legemiddelet forskrives fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

Det er ikke tilgjengelig informasjon om hvorvidt abirateron er innført for den aktuelle kombinasjonsbehandlingen i Sverige, Danmark, Skottland eller England.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen hos menn i Norge og utgjorde ca. 27 % av alle nye krefttilfeller hos menn i perioden 2017-2021. Det er anslått at omtrent 400 pasienter i året i Norge er aktuelle for denne behandlingen.

Abirateron reduserer kroppens egenproduksjon av testosteron ved å hemme enzymet CYP17 som fins i testiklene og andre steder i kroppen. Siden prostatakreft er avhengig av testosteron for å vokse, vil redusert produksjon av testosteron redusere kreftens evne til vekst.

Bruksområdet i denne vurderingen er utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk). Patentet på Zytiga er utløpt og det forventes ikke søknad om markedsføringstillatelse på aktuell indikasjon.

Folkehelseinstituttet har gjennomført et systematisk litteratursøk og oppsummert resultatene fra en studie (PEACE-1) som sammenligner effekten av abirateron og docetaxel (og ADT) mot docetaxel alene (standardbehandling) hos personer med nydiagnostisert de novo metastatisk kreft i prostata. Resultater fra studien viser at behandling med abirateron i kombinasjon med ADT + docetaxel gir statistisk signifikant forbedring i radiografisk progresjonsfri overlevelse hos menn med mCSPC. Studien dokumenterer også en total overlevelsesgevinst ved behandling med abirateron + docetaxel + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT hos menn med nydiagnostisert mCSPC.

Årskostnad for behandling med abirateron er med de tilbudte prisene beregnet [REDACTED]
Dersom abirateron blir innført til bruk i kombinasjon med docetaxel og ADT får dette [REDACTED]
budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten.

Fagdirektørene anbefaler at abirateron innføres i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata.

Det forutsetter samme prisnivå som grunnlaget for denne beslutningen.

Legemiddelet skal inngå i anbud og det rimeligste alternativet skal benyttes.

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2021 138](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Konst. Fagdirektør Lars Eikvar
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 01.12.2022

Sak til beslutning: ID2021_138 Abirateron i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_138 Abirateron i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 29.11.2022 klarert at dokumentene kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_138 Abirateron i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	29.09.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	13.12.2021-20.06.2022
Oppdrag startet ved FHI	16.09.2022
Rapport ferdigstilt fra FHI	24.11.2022
Saksbehandlingstid hos FHI	69 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra FHI	Endelig rapport 24.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	n.a.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	25.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	2 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	29.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 25. november 2022

ID2021_138: Abirateron i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI)¹ datert 24.11.2022, der FHI har oppsummert resultatene fra en studie² som sammenlikner effekten av abirateron og docetaxel (og ADT) mot docetaxel alene (standardbehandling) hos personer med nydiagnostisert *de novo* metastatisk kreft i prostata. De pasientene som ikke tåler kjemoterapi, vil i dag kunne behandles med apalutamid (mHSPC, ID2019_113, innført ved beslutning i Beslutningsforum 30.08.2021).

Zytiga (abirateron) er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakreft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT)
- behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert
- behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime

¹ Smedslund G, Forsetlund L, Næss GE. Kombinasjon av abirateron og docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata: forenklet metodevurdering [Combination of abiraterone and docetaxel in patients with newly diagnosed de novo metastatic prostate cancer: a rapid HTA] Rapport 2022. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022

² Fizazi, Karim et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2× 2 factorial design. The Lancet 399.10336 (2022): 1695-1707



Pristilbud

I åpen anbudskonkurranse LIS 2207c om levering av abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid, er det mottatt flere tilbud på abirateron 500 mg tabletter. Prisene vil gjelde fra avtalestart 01.12.2022. Tilbudet med den laveste prisen presenteres under:

Anbud	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
LIS2207c	Abirateron tablett 500 mg, 56 stk	33 686, 80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 439 132 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1000 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for abirateron er [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet av å legge til abirateron til docetaksel (standardbehandling) for denne pasientgruppen. FHI sin konklusjon er et abirateron gitt sammen med docetaksel muligens gir økt progresjonsfri overlevelse og total overlevelse hos menn med hormonsensitiv kreft i prostata med spredning ved oppdagelsestidspunktet.

Budsjettkonsekvenser

Det framgår av forslaget³ til metodevurdering at metoden kan være aktuell for ca. 400 pasienter i Norge årlig. Behandlingsvarighet med abirateron i den aktuelle studien² var inntil sykdomsprogresjon, kastrasjonsresistens, uakseptabel toksisitet eller død. Median tid til kastrasjonsresistens var 3,2 år i den aktuelle behandlingsarmen.

For hver 100 pasienter som får abirateron i tillegg til docetaksel i tre år, øker de årlige legemiddelutgiftene til behandlingen [REDACTED].

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom abirateron blir besluttet innført til aktuell pasientpopulasjon, kan legemiddelet forskrives fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av abirateron i andre land

Det er ikke tilgjengelig informasjon om hvorvidt abirateron er innført for den aktuelle kombinasjonsbehandlingen i Sverige, Danmark, Skottland eller England.

Oppsummering

Folkehelseinstituttet har gjennomført et systematisk litteratursøk og oppsummert resultatene fra en studie som sammenlikner effekten av abirateron og docetaksel (og ADT) mot docetaksel alene (standardbehandling) hos personer med nydiagnostisert *de novo* metastatisk kreft i prostata. Abirateron gitt sammen med docetaksel kan muligens gi økt progresjonsfri overlevelse og total overlevelse hos menn med hormonsensitiv kreft i prostata med spredning ved oppdagelsestidspunktet. Dersom abirateron blir innført til bruk i kombinasjon med docetaksel og ADT [REDACTED]. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

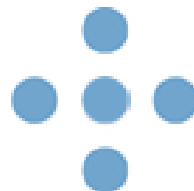
³ <https://nyemetoder.no/metoder/abirateron-zytiga-indikasjon-iv>



Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Folkehelseinstituttet	n.a.	Endelig rapport: 24.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n.a.	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	25.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	2 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 171 – 2022 ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

2. Det er ikke dokumenterte fordeler med Rinvoq som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn lignende innførte behandlingsalternativer.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Det er ikke dokumenterte fordeler med Rinvoq som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn lignende innførte behandlingsalternativer.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat til saken.

Det ble opprinnelig bestilt en forenklet metodevurdering for *ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel* og Abbvie har 07.06.2022 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (Løp A).

På bakgrunn av beslutning i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022, sak 126-22¹, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2022_044 forenkles ytterligere.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemiddelet til andre indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum. Det er også innført andre legemidler for tilsvarende indikasjon og disse er inkludert i et anbud. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at upadacitinib (Rinvoq) har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Behandlingsprinsippet er kjent fra før.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Abbvie. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om upadacitinib (Rinvoq) til behandling av ulcerøs kolitt.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra Legemiddelverkets notat

Behandling med upadacitinib (Rinvoq)

Aktuell indikasjon

Upadacitinib (Rinvoq) er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Virkningsmekanisme

Selektiv, reversibel Janus-kinase hemmer (JAK-hemmer).

Dosering

Induksjon: 45 mg én gang daglig i 8 uker. For pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig terapeutisk nytte innen uke 8, kan doseringen på 45 mg én gang daglig fortsette i ytterligere 8 uker. Upadacitinib bør seponeres hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte innen uke 16.

Vedlikeholdsdosering er 15 mg eller 30 mg én gang daglig, basert på den enkelte pasientens tilstand.

Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen ved upadacitinib observert hos pasienter med ulcerøs kolitt var generelt konsistent med den som ble observert hos pasienter med revmatoid artritt. En høyere frekvens av herpes zoster ble observert med en induksjonsbehandlingsperiode på 16 uker versus 8 uker. De vanligste bivirkningene i de tre aktuelle kliniske studiene (se under effektdokumentasjon) var blant annet øvre luftveisinfeksjon, økning i serum kreatin kinase, akne, utslett og herpes zoster.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Rinvoq.

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Sykehusinnkjøp HF har avtaler på følgende legemidler til behandling av ulcerøs kolitt i legemiddelanbudene 2206a og 2206b TNF BIO:

- TNF- α hemmere: adalimumab, infliksimab, og golimumab.
- IL-hemmer: ustekinumab (IL-12 og IL-23) (ID2019_037).
- JAK-hemmere: tofacitinib (ID2018_029), filgotinib (ID2021_014).
- S1P-reseptormodulator: Ozanimod (ID2021_042)
- Entyvio (vedolizumab) (tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel) (ID2014_037).

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av upadacitinib (Rinvoq) hos voksne pasienter med ulcerøs kolitt er vurdert i tre multisenter, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske fase III-studier: to induksjonsstudier, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) og UC-2 (U-ACCOMPLISH), og en vedlikeholdsstudie UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance). I UC-1 og UC-2 ble 988 pasienter randomisert 2:1 til upadacitinib 45 mg én gang daglig eller placebo i 8 uker.

Resultatet for det primære endepunktet for UC-1 og UC-2 er vist i tabellen under

	UC-1		UC-2	
	Placebo (n=154)	Upadacitinib 45 mg (n=319)	Placebo (n=174)	Upadacitinib 45 mg (n=341)
Klinisk remisjon* ved uke 8	4,8 %	26,1 %	4,1 %	33,5 %
Tidligere biologisk svikt	0,4 %	17,9 %	2,4 %	29,6 %
Uten tidligere biologisk svikt	9,2 %	35,2 %	5,9 %	37,5 %

*definert etter den tilpassede Mayo-scoren (aMS - varierer fra 0 til 9), RBS (rektalblødning subskår) = 0, SFS (avføringshyppighet subskår) ≤ 1 (og ikke større enn baseline), og endoskopi subskår (ES) på ≤ 1 poeng uten skjørhet.

Effektanalysen for vedlikeholdsstudien (UC-3) ble evaluert hos 451 pasienter som oppnådde klinisk respons per aMS (tilpasset Mayo-score) med 8-ukers induksjonsbehandling (UC-1 og -2) med upadacitinib 45 mg én gang daglig. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å motta upadacitinib 15 mg, 30 mg eller placebo én gang daglig i opptil 52 uker.

Resultatet for det primære endepunktet for UC-3 er vist i tabellen under.

	UC-3		
	Placebo (n=149)	Upadacitinib 15 mg (n=148)	Upadacitinib 30 mg (n=154)
Klinisk remisjon* ved uke 52	12,1 %	42,3 %	51,7 %
Tidligere biologisk svikt	7,5 %	40,5 %	49,1 %
Uten tidligere biologisk svikt	17,6 %	43,9 %	54,0 %

* definert etter den tilpassede Mayo-scoren (aMS - varierer fra 0 til 9), RBS (rektalblødning subskår) = 0, SFS (avføringshyppighet subskår) ≤ 1 (og ikke større enn baseline), og endoskopi subskår (ES) på ≤ 1 poeng uten skjørhet.

EMA vurderer at de undersøkte utfallsmålene i studiene viser at upadacitinib (Rinvoq) har bedre effekt enn placebo til å indusere remisjon innen 8 uker. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante for voksne pasienter med moderat til alvorlig UC. EMA skriver videre at en forlenget induksjonsperiode på ytterligere 8 uker kan være nyttig for noen pasienter, men at den økte faren for utvikling av herpes zoster burde tas inn i betraktning og vurderes individuelt. EMA vurderer videre at

både dosen på 15 mg og 30 mg var statistisk signifikante og klinisk relevante i vedlikeholdsfasen, samt at vedlikeholdsdosen på 30 mg kan passe for noen, men at laveste effektive dose burde vurderes.

Helseøkonomi

Pristilbud

Abbvie har 28.10.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl.mva.	LIS-AUP inkl.mva.
040078	Rinvoq depottab 15mg, 2x49 stk	33 571 ,20 NOK	
515626	Rinvoq depottab 15mg, 28 stk	9 617,70 NOK	
409555	Rinvoq depottab 30mg, 28 stk	19 199,10 NOK	
453618	Rinvoq depottab 45mg, 28 stk	28 780,50 NOK	

Behandlingskostnadene er avhengig av sykdomsbyrden til pasientene, og noen pasienter vil kunne ha behov for høyere dosering enn andre.

Ifølge spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet har mange pasienter med ulcerøs kolitt behov for høy dosering i vedlikeholdsfasen. Dette er basert på erfaring fra behandling med andre legemidler for ulcerøs kolitt.

I tabellen under presenteres årskostnader og månedskostnader med lav² og høy³ dosering i henhold til preparatomtale:

	Kostnad per år (NOK)		Kostnad per måned (NOK)	
	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP
Rinvoq (lav dose)				
År 1	163 413,05		13 617,75	
År 2	125 035,59		10 419,63	
Rinvoq (høy dose)				
År 1	288 599,60		24 049,97	
År 2	250 273,98		20 856,17	

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidlene etter LIS 2206a 2206b er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som gis intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingsår. Rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

For Rinvoq er legemiddelkostnadene vist både med høy og lav dosering.

² Induksjonsdose: 45 mg Rinvoq én gang daglig i 8 uker. Vedlikeholdsdose: 15 mg én gang daglig.

³ Induksjonsdose: 45 mg Rinvoq én gang daglig i 16 uker. Vedlikeholdsdose: 30 mg én gang daglig.

Legemiddelkostnad for Rinvoq (upadacitinib) basert på tilbudspris datert 28.10.2022

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Upadacitinib Rinvoq (lav dose)			
Upadacitinib Rinvoq (høy dose)			

Legemiddelkostnad for ulcerøs kolitt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab Hyrimoz			
Infliksimab Zessly			
Filgotinib Jyseleca			
Tofacitinib Xeljanz			
Ustekinumab Stelara			
Ustekinumab Stelara (høy dose)			
Golimumab Simponi <80 kg			
Golimumab Simponi >80 kg			
Vedolizumab* Entyvio (s.c)			
Vedolizumab* Entyvio (iv)			
Vedolizumab* Entyvio (iv) (høy dose)			

*Entyvio er i LIS 2206b ikke inkludert i rangeringen sammen med de andre legemidlene, men oppført som et alternativ til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt i de tilfellene der behandling med konvensjonell terapi med tillegg av TNF α -hemmere enten ikke har hatt tilstrekkelig klinisk effekt, eller er kontraindisert.

I tillegg til legemidlene i tabellen, ble Zeposia ble innført til behandling av ulcerøs kolitt i Beslutningsforum i september 2022 med 2-årskostnader på [REDAKTERT] LIS-AUP, og vil kunne tas i bruk ved oppstart av LIS 2306b anbudet.

Med tilbudt pris vil Rinvoq [REDAKTERT]

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Rinvoq blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk i forbindelse med oppstart av LIS 2306b anbudet, tentativt 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av upadacitinib (Rinvoq) i andre land

Sverige: Innført med begrensning fra 21. oktober 2022: «*Rinvoq 45 mg (upadacitinib) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention för behandling av den inflammatoriska tarmsjukdomen ulcerös kolit. Begränsningen innebär att läkemedlet subventioneras endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.*»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-10-21-rinvoq-45-mg-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

Danmark: Pågående vurdering.

Skottland (SMC): Innført. Beslutning publisert 10. oktober 2022. “*Upadacitinib offers an additional treatment choice in the therapeutic class of janus kinase inhibitors.*”

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2510/>

England (NICE/NHS): ingen informasjon.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Rinvoq er en JAK-hemmer til vurdering for behandling av ulcerøs kolitt. Tidligere er JAK-hemmerne filgotinib (Jyseleca) og tofacitinib (Xeljanz) innført til behandling av ulcerøs kolitt. Disse inngår i TNF/BIO anbudene.

2-årskostnadene ved behandling med Rinvoq varierer avhengig av pasientenes sykdomsbyrde og fører også til at anbefalt dosering varierer. Med tilbudt pris vil 2-årskostnadene ved behandling med Rinvoq ligge i området [REDAKTERT]

[REDAKTERT] Ifølge spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet har mange pasienter med ulcerøs kolitt behov for høy dosering i vedlikeholdsfasen med dagens behandling.

Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Det er ikke dokumenterte fordeler med Rinvoq som kan tilsa at behandlingen kan ha en høyere pris enn lignende innførte behandlingsalternativer.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til notat [ID2022_044 Upadacitinib \(Rinvoq\) - moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt subgru. - notat til Bestillerforum RHF - kun offentlig versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 22.11.2022

Sak til beslutning: ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.*

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 20.11.2022 klarert at notat og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.02.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.03.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	16.12.2019 / 22.07.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	-
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	-
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	-
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	28.10.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	-
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	28.10.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.10.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	28.10.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	14.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	18 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 17 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	20.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 14.11.2022

ID2022_044: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

Bakgrunn

Det vises til bestilling ID2022_044 og til notat fra Legemiddelverket datert 28.10.2022 vedrørende Rinvoq til behandling av voksne pasienter med ulcerøs kolitt. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Abbvie, men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon fra Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA).

Rinvoq er en JAK-hemmer som tidligere er innført i spesialisthelsetjenesten for indikasjonene revmatoid artritt, psoriasis artritt og atopisk dermatitt, og som omfattes av TNFBIO anbudene. Beslutningsforum har tidligere innført andre JAK-hemmere til behandling av ulcerøs kolitt. Dette gjelder filgotinib (Jyseleca) og tofacitinib (Xeljanz) som også inngår i TNF BIO anbudene.

Pristilbud

Abbvie har 28.10.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl.mva.	LIS-AUP inkl.mva.
040078	Rinvoq depottab 15mg, 2x49 stk	33 571 ,20 NOK	
515626	Rinvoq depottab 15mg, 28 stk	9 617,70 NOK	
409555	Rinvoq depottab 30mg, 28 stk	19 199,10 NOK	
453618	Rinvoq depottab 45mg, 28 stk	28 780,50 NOK	

Behandlingskostnadene er avhengig av sykdomsbyrden til pasientene, og noen pasienter vil kunne ha behov for høyere dosering enn andre.



EMA har vurdert at både dosen på 15 mg og 30 mg var statistisk signifikante og klinisk relevante i vedlikeholdsfasen, samt at vedlikeholdsdosen på 30 mg kan passe for noen, men at laveste effektive dose burde vurderes. Ifølge spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet har mange pasienter med ulcerøs kolitt behov for høy dosering i vedlikeholdsfasen. Dette er basert på erfaring fra behandling med andre legemidler for ulcerøs kolitt.

Årskostnader og månedskostnader presentert med lav¹ og høy² dosering i henhold til preparatomtale er vist under.

	Kostnad per år (NOK)		Kostnad per måned (NOK)	
	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP
Rinvoq (lav dose)				
År 1	163 413,05		13 617,75	
År 2	125 035,59		10 419,63	
Rinvoq (høy dose)				
År 1	288 599,60		24 049,97	
År 2	250 273,98		20 856,17	

Kostnadseffektivitet

Når det gjelder klinisk effekt henviser Legemiddelverket til EMA som har vurdert at Rinvoq har signifikant bedre effekt enn placebo både i induksjons- og vedlikeholdsfase basert på studiene U-ACHIEVE Induction, U-ACCOMPLISH og U-ACHIEVE Maintenance. Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Rinvoq er kostnadseffektiv, og det er heller ikke vurdert i hvilken grad Rinvoq kan anses som sammenlignbar med hensyn på effekt og sikkerhet i forhold til andre legemidler som inngår i TNFBIO anbudet på ulcerøs kolitt. Den innsendte dokumentasjonen gir dermed heller ikke grunnlag for å konkludere med at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Rinvoq som kan rettferdiggjøre at Rinvoq kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av ulcerøs kolitt.

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidlene etter LIS 2206a 2206b er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingsår. Rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. For Rinvoq er legemiddelkostnadene vist både med høy og lav dosering.

¹ Induksjonsdose: 45 mg Rinvoq én gang daglig i 8 uker. Vedlikeholdsdose: 15 mg én gang daglig.

² Induksjonsdose: 45 mg Rinvoq én gang daglig i 16 uker. Vedlikeholdsdose: 30 mg én gang daglig.

**Legemiddelkostnad for Rinvoq (upadacitinib) basert på tilbudspris datert 28.10.2022**

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Upadacitinib Rinvoq (lav dose)			
Upadacitinib Rinvoq (høy dose)			

Legemiddelkostnad for ulcerøs kolitt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab Hyrimoz			
Infliximab Zessly			
Filgotinib Jyseleca			
Tofacitinib Xeljanz			
Ustekinumab Stelara			
Ustekinumab Stelara (høy dose)			
Golimumab Simponi <80 kg			
Golimumab Simponi >80 kg			
Vedolizumab* Entyvio (s.c)			
Vedolizumab* Entyvio (iv)			
Vedolizumab* Entyvio (iv) (høy dose)			

*Entyvio er i LIS 2206b ikke inkludert i rangeringen sammen med de andre legemidlene, men oppført som et alternativ til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt i de tilfellene der behandling med konvensjonell terapi med tillegg av TNF α -hemmere enten ikke har hatt tilstrekkelig klinisk effekt, eller er kontraindisert.

Zeposia ble innført til behandling av ulcerøs kolitt i Beslutningsforum i september med 2-årskostnader på [redacted] LIS-AUP, og vil kunne tas i bruk ved oppstart av LIS 2306b anbudet.

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Rinvoq blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk i forbindelse med oppstart av LIS 2306b anbudet, tentativt 01.02.2023.



Informasjon om refusjon av upadacitinib (Rinvoq) i andre land

Sverige: Innført med begrensning fra 21. oktober 2022: «Rinvoq 45 mg (upadacitinib) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention för behandling av den inflammatoriska tarmsjukdomen ulcerös kolit. Begränsningen innebär att läkemedlet subventioneras endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-10-21-rinvoq-45-mg-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

Danmark: Pågående vurdering.

Skottland (SMC): Innført. Beslutning publisert 10. oktober 2022.

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2510/>

England (NICE/NHS): ingen informasjon.

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Abbvie ved behandling med Rinvoq for ulcerøs kolitt, men oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon. Det er heller ikke vurdert i hvilken grad Rinvoq kan anses å være sammenlignbar med hensyn på effekt og sikkerhet med andre legemidler som inngår i TNFBIO anbudet på ulcerøs kolitt.

Rinvoq er en ny JAK-hemmer til vurdering for behandling av ulcerøs kolitt. Tidligere er JAK-hemmerne Jyseleca og Xeljanz innført til behandling av ulcerøs kolitt. Disse inngår også i TNFBIO anbudene.

Med tilbudt pris vil Rinvoq

2-årskostnadene ved behandling med Rinvoq varierer avhengig av pasientenes sykdomsbyrde og fører også til at anbefalt dosering varierer. Med tilbudt pris vil 2-årskostnadene ved behandling med Rinvoq ligge på mellom

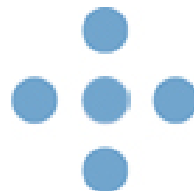
Ifølge spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet har mange pasienter med ulcerøs kolitt behov for høy dosering i vedlikeholdsfasen med dagens behandling.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	28.10.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.10.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	28.10.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	18 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 17 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 172 – 2022 ID2022_045 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_045 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Faricimab (Vabysmo) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).
2. Prisen for faricimab (Vabysmo) er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativ.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2022_045 Faricimab (Vabysmo)* til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.12.2022

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

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

ID2022_045 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at faricimab (Vabysmo) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Prisen for faricimab (Vabysmo) er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativ.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat i denne saken.

På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22¹, har Legemiddelverket vurdert at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_045 forenkles.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at faricimab (Vabysmo) har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av DME.

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

Behandlingsprinsippet med vaskulær endotelial vekstfaktor hemmer (VEGF-A-hemmer) er kjent fra før. Faricimab hemmer i tillegg angiopoietin-2 (Ang-2). Andre VEGF-A-hemmere til samme indikasjon er tatt i bruk, og flere av legemidlene er inkludert i anbud. En eventuell innføring av faricimab ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Roche Norge AS har 03.05.2022 levert dokumentasjon til en forenklet metodevurdering for ID2022_045. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Roche. Legemiddelverket har kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om faricimab ved DME.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

I tillegg til å være indisert for behandling av voksne pasienter med DME er faricimab (Vabysmo) også indisert for behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD). Det vises til egen sak i herværende møte.

Fra Metodevarsel² og Legemiddelverkets notat

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diabetisk makulaødem (DME) er en følgetilstand av diabetes mellitus, en sykdom som rammer kroppens evne til å regulere og lagre blodsukker. Høyt blodsukker kan skade blodårene på netthinna (retina). Skade på de retinale blodårene grunnet diabetes kalles for diabetes retinopati. DME er en synstruende form av diabetisk retinopati, som kan oppstå i alle faser av diabetisk retinopati. Ødemet, selve hevelsen, oppstår på grunn av lekkasje i makula og gir en fortykkelse av netthinnen. Av hele populasjonen med en diabetesdiagnose anslås det at ca. én tredjedel har diabetisk retinopati og videre at én tredjedel av disse igjen har en synstruende diabetisk retinopati, herunder inkluderes DME.

Behandling med faricimab (Vabysmo)

Aktuell indikasjon

Behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Virkningsmekanisme

Hemmer både vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) og angiopoietin-2 (Ang-2). Hemming av Ang-2 er et nytt prinsipp.

Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose er 6 mg (0,05 ml oppløsning) administrert som intravitreal injeksjon hver 4. uke (månedlig) til de 4 første dosene er satt. Deretter persontilpasses behandlingen ved bruk av en «treat-and-extend»-tilnærming. Basert på legens vurdering av pasientens anatomiske og/eller visuelle resultater, kan doseringsintervallet forlenges opptil hver 16. uke (hver 4. måned), i trinn på opptil 4 uker. Hvis anatomiske og/eller visuelle resultater endres, bør behandlingsintervallet justeres tilsvarende. Injeksjonsintervallet skal forkortes dersom anatomiske og/eller visuelle resultater blir dårligere.

Bivirkninger

De hyppigste rapporterte bivirkningene var katarakt, konjunktival blødning, økt intraokulært trykk, mouches volantes (vitreal flytere) og øyesmerter. De alvorligste bivirkningene var uveitt, vitritt, endoftalmitt, retinal rift og rhegmatogen retinal løsning.

Det er en teoretisk risiko for arteriell tromboemboli, inkludert hjerneslag og hjerteinfarkt, som følge av intravitreal bruk av VEGF-hemmere. En lav forekomst av arterielle tromboemboli hendelser ble

² [ID2022_045 Faricimab DMO \(Metodevarsel\).pdf \(nyemetoder.no\)](#)

observert i kliniske studier med faricimab. Det ble ikke observert noen merkbar forskjell mellom gruppene som ble behandlet med henholdsvis faricimab og aflibercept.

EMA oppsummerer i EPAR at de vanligste bivirkningene av faricimab er tilsvarende bivirkningene for andre legemidler som gis ved intravitreal injeksjon.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Vabysmo.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Følgende VEGF-A-hemmere er tilgjengelige for behandling av diabetisk makulødem (DME):

- Bevacizumab (Avastin) (off-label)
- Ranibizumab (Lucentis)
- Aflibercept (Eylea)

VEGF-A-hemmeren brolocizumab (Beovu) ble besluttet ikke innført i møte i Beslutningsforum for Nye metoder 21.11.22³ (ID2021_132).

Det foreligger innkjøpsavtaler på VEGF-A-hemmere i legemiddelanbudet antineovaskulariserende midler (våt AMD).

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av faricimab (Vabysmo) ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede studier over 2 år (YOSEMITE og RHINE) hos totalt 1891 pasienter med DME.

Dette var ikke-underlegenhetsstudier som sammenlignet faricimab med aflibercept.

Pasientene ble randomisert (1:1:1) til ett av de tre behandlingsregimene:

- Faricimab 6 mg hver 8. uke (Q8W) etter 6 månedlige doser ved oppstart.
- Faricimab 6 mg med intervaller på opptil 16 uker (Q16W) med justerbar dosering, administrert med 4, 8, 12 eller 16-ukers intervaller etter 4 månedlige doser ved oppstart.

Det vil si en «treat-and-extend»-tilnærming.

- Aflibercept 2 mg hver 8. uke (Q8W) etter 5 månedlige doser ved oppstart.

Resultatene for det primæreendepunktet i disse studiene er vist i tabellene under.

YOSEMITE:

	Faricimab Q8W N=315	Faricimab Treat-and-extend N=313	Aflibercept Q8W N=312
BVCA*, gjennomsnittlig endring fra baseline til år 1	10,7	11,6	10,9
Forskjell (95 % KI) faricimab – aflibercept	-0,2 (-2,0, 1,6)	0,7 (-1,1, 2,5)	

³ [Protokoll Beslutningsforum 21.11.22](#)

RHINE:

	Faricimab Q8W N=317	Faricimab Treat-and-extend N=319	Aflibercept Q8W N=315
BVCA*, gjennomsnittlig endring fra baseline til år 1	11,8	10,8	10,3
Forskjell (95 % KI) faricimab – aflibercept	1,5 (-0,1, 3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)	

* BVCA: beste korrigerte synsskarphet, målt som bokstavscore iht. ETRS

EMA oppsummerer i EPAR at det er vist sammenlignbar effekt av faricimab og aflibercept på synsfunksjon, anatomiske parametere og helserelatert livskvalitet relatert til syn.

Helseøkonomi**Pristilbud**

Roche har 17.11.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
188048	Vabysmo, injeksjonsvæske, oppløsning 120 mg/ml, 1 stk hetteglass 0,24 ml	10 229,90 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 133 354 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering på 6 mg Vabysmo gitt hver 4 uke i henhold til SPC, og uten splitting av hetteglass. Månedskostnaden for Vabysmo er da om lag [REDACTED] LIS-AUP. Anbefalt dosering fra preparatomtalen åpner også for at legene tilpasser pasientbehandlingen ut fra sykdomsaktivitet slik at pasientene kan få 6 mg Vabysmo hver 4. uke de første 4 doseringene, for deretter at behandlingsintervallet øker til hver 16. uke i trinn på opptil 4 uker. Med dette doseringsregimet, og uten splitting av hetteglass, blir årskostnaden for behandling med Vabysmo [REDACTED] det første året og [REDACTED] i påfølgende år med LIS-AUP. Dette tilsvarer månedskostnader på henholdsvis ca. [REDACTED].

Kostnadseffektivitet

EMA har vurdert at det er vist sammenlignbar effekt av faricimab (Vabysmo) og aflibercept (Eylea) på synsfunksjon, anatomiske parametere og helserelatert livskvalitet relatert til syn gjennom ikke-underlegenhetsstudiene YOSEMITE og RHINE. Studiene inkluderer en studiearm med lengre behandlingsintervaller for Vabysmo sammenlignet med Eylea⁴.

Problemstillingen vedrørende forskjellige behandlingsintervall er tidligere diskutert i spesialistgruppen for antineovaskulariserende legemidler. Spesialistgruppen har uttalt at behandlingsintervallet vil variere fra pasient til pasient, og at dette gjelder for alle legemidlene i anbudet. Av den grunn er det kostnad per injeksjon som sammenlignes i anbudet.

I metodevurderingen av Vabysmo for DME i England har NICE konkludert med følgende: "Diabetic macular oedema is usually treated first with aflibercept or ranibizumab, which are already recommended by NICE for treating diabetic macular oedema if the eye has a central retinal thickness of 400 micrometres or more when treatment starts. Faricimab is another treatment option that works in a similar way. Evidence from clinical trials shows that faricimab is as effective as aflibercept. An indirect comparison of faricimab with ranibizumab also suggests similar clinical effectiveness."

⁴ Opptil 16 ukers behandlingsintervall med Vabysmo vs 8 ukers behandlingsintervall med Eylea

Anbud for antineovaskulariserende legemidler (LIS 2127)

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i det gjeldende LIS 2127 anbudet er vist under. Legemidlene er ikke rangert i anbudet, men listet opp alfabetisk.

Legemiddelkostnad per injeksjon for Vabysmo (faricimab) basert på tilbudspris 17.11.2022

Preparat	Kostnad per injeksjon	Antall injeksjoner
Vabysmo, hetteglass		1

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i LIS 2127, basert på gjeldende anbudspriser:

Preparat	Kostnad per injeksjon*	Antall injeksjoner
Avastin, hetteglass		20 per hetteglass
Eylea, hetteglass		2,5 per hetteglass
Eylea, ferdigfylt sprøyte		1
Lucentis, hetteglass		2 per hetteglass
Lucentis, ferdigfylt sprøyte		1

* Beregnet på grunnlag som fremgår av kolonne «antall injeksjoner» og inkl. 400 kr i produksjonskostnader i apotek, der splitting av hetteglass er lagt til grunn. Merk: Kostnaden vil være en annen ved annet utbytte av splitting eller uten splitting av hetteglass.

Per dags dato foreligger det ikke holdbarhetsstudier som dokumenterer at det er mulig å ta ut flere doser fra hetteglassene med Vabysmo. Inntil det foreligger dokumentasjon fra holdbarhetsstudier på Vabysmo er det ikke aktuelt å splitte hetteglass, og antall injeksjoner per hetteglass ved behandling med Vabysmo er derfor lik 1. Dette bør imidlertid justeres dersom det tilkommer ny dokumentasjon.

Budsjettkonsekvenser

Vabysmo vil eventuelt erstatte andre etablerte legemidler som inngår i LIS 2127 anbudet. Legemiddelverket har vurdert at en eventuell innføring av Vabysmo ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Vabysmo blir besluttet innført i Beslutningsforum 12. desember 2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 15. januar 2023.

Informasjon om refusjon av faricimab (Vabysmo) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Innført. Beslutning publisert 16. september 2022.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/faricimab-vabysmo-dme>

Skottland (SMC): Pågående vurdering. Beslutning forventet i desember 2022.

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/faricimab-vabysmo-full-smc2499/>

England (NICE/NHS): Innført med begrensning. Beslutning publisert 29.06.2022.

«Faricimab is recommended as an option for treating visual impairment due to diabetic macular oedema in adults, only if:

- the eye has a central retinal thickness of 400 micrometres or more at the start of treatment

-the company provides faricimab according to the [commercial arrangement](#).»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta799/chapter/1-Recommendations>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Diabetisk makulaødem (DMO) er en følgetilstand av diabetes mellitus, og er en synstruende form av diabetisk retinopati. Faricimab (Vabysmo) hemmer både vaskulær endotelial vekstfaktor A og angiopoietin-2.

Det er vist sammenlignbar effekt av faricimab (Vabysmo) og aflibercept (Eylea) på synsfunksjon, anatomiske parametere og helserelatert livskvalitet relatert til syn. Studiene inkluderer en studiearm med lengre behandlingsintervaller for Vabysmo sammenlignet med Eylea. Problemstillingen vedrørende forskjellige behandlingsintervall er tidligere diskutert i spesialistgruppen for antineovaskulariserende legemidler. Spesialistgruppen har uttalt at behandlingsintervallet vil variere fra pasient til pasient, og at dette gjelder for alle legemidlene i anbudet.

Inntil det foreligger holdbarhetsstudier, er det ikke aktuelt å splitte hetteglass med Vabysmo. Når dette legges til grunn er kostnad per injeksjon med Vabysmo

Dersom det tilkommer dokumentasjon som tilsier at hetteglass med Vabysmo kan splittes, bør anbefalingene oppdateres.

Fagdirektørene anbefaler at faricimab (Vabysmo) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Prisen for faricimab (Vabysmo) er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativ.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [Mal for saker til Bestillerforum RHF \(nyemetoder.no\)](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 23.11.2022

Sak til beslutning: ID2022_045 Faricimab (Vabysmo) til behandling av synshemming på grunn av diabetisk makulaødem

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_045 Faricimab (Vabysmo) til behandling av synshemming på grunn av diabetisk makulaødem.*

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 23.11.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_045 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulødem (DME)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.02.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.03.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	15.09.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	-
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	-
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	-
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	03.11.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	-
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	03.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.11.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	17.11.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	16 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	11.11.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	23.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 18.11.2022

ID2022_045: Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 03.11.2022 vedrørende bestilling ID2022_045 og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Roche, men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon fra Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England og Medicinrådet i Danmark.

I tillegg til å være indisert for behandling av voksne med nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem (DME) er Vabysmo også indisert for behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD). Det foreligger en separat bestilling for metodevurderingen av Vabysmo for nAMD (ID2022_046).

Gjeldende anbefalinger for behandling av AMD omfattes i dag av anbudet for antineovaskulariserende legemidler (LIS 2127). Klinikere fra spesialistgruppen som er tilknyttet LIS 2127 har uttalt at legemidlene som inngår i LIS 2127 også benyttes til behandling av DME i klinisk praksis.

Pristilbud

Roche har 17.11.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
188048	Vabysmo, injeksjonsvæske, oppløsning 120 mg/ml, 1 stk hetteglass 0,24 ml	10 229,90 NOK	



Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 133 354 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering på 6 mg Vabysmo gitt hver 4 uke i henhold til SPC, og uten splitting av hetteglass. Månedskostnaden for Vabysmo er da om lag [REDACTED] LIS-AUP. Anbefalt dosering fra preparatomtalen åpner også for at legene tilpasser pasientbehandlingen ut fra sykdomsaktivitet slik at pasientene kan få 6 mg Vabysmo hver 4. uke de første 4 doseringene, for deretter at behandlingsintervallet øker til hver 16. uke i trinn på opptil 4 uker. Med dette doseringsregimet, og uten splitting av hetteglass, blir årskostnaden for behandling med Vabysmo [REDACTED] det første året og [REDACTED] i påfølgende år med LIS-AUP. Dette tilsvarer månedskostnader på henholdsvis [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Vabysmo er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir derfor ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Vabysmo som kan rettferdiggjøre at Vabysmo kan ha en høyere pris enn andre relevante behandlingsalternativer til behandling av DME.

EMA har vurdert at det er vist sammenlignbar effekt av Vabysmo og Eylea på synsfunksjon, anatomiske parametere og helse relatert livskvalitet relatert til syn gjennom ikke-underlegenhetsstudiene YOSEMITE og RHINE. Studiene inkluderer en studiearm med lengre behandlingsintervaller for Vabysmo sammenlignet med Eylea¹. Det er derimot ikke dokumentert at behandling med lengre behandlingsintervaller med Vabysmo er bedre enn tilsvarende behandlingsintervall med Eylea. Problemstillingen vedrørende forskjellige behandlingsintervall er tidligere diskutert i spesialistgruppen for antineovaskulariserende legemidler. Spesialistgruppen har uttalt at behandlingsintervallet vil variere fra pasient til pasient, og at dette gjelder for alle legemidlene i anbudet. På grunn av ulike studiedesign er det også vanskelig å sammenligne effekt av Eylea mot sjeldnere injeksjoner med Vabysmo.

I metodevurderingen av Vabysmo for DME i England har NICE konkludert med følgende: *“Diabetic macular oedema is usually treated first with aflibercept or ranibizumab, which are already recommended by NICE for treating diabetic macular oedema if the eye has a central retinal thickness of 400 micrometres or more when treatment starts. Faricimab is another treatment option that works in a similar way. Evidence from clinical trials shows that faricimab is as effective as aflibercept. An indirect comparison of faricimab with ranibizumab also suggests similar clinical effectiveness.”*

¹ Opptil 16 ukers behandlingsintervall med Vabysmo vs 8 ukers behandlingsintervall med Eylea



Anbud for antineovaskulariserende legemidler (LIS 2127)

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i det gjeldende LIS 2127 anbudet er vist under. Legemidlene er ikke rangert i anbudet, men listet opp alfabetisk.

Legemiddelkostnad per injeksjon for Vabysmo (faricimab) basert på tilbudspris 17.11.2022

Preparat	Kostnad per injeksjon	Antall injeksjoner
Vabysmo, hetteglass		1

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i LIS 2127, basert på gjeldende anbudspriser:

Preparat	Kostnad per injeksjon*	Antall injeksjoner
Avastin, hetteglass		20 per hetteglass
Eylea, hetteglass		2,5 per hetteglass
Eylea, ferdigfylt sprøyte		1
Lucentis, hetteglass		2 per hetteglass
Lucentis, ferdigfylt sprøyte		1

* Beregnet på grunnlag som fremgår av kolonne «antall injeksjoner» og inkl. 400 kr i produksjonskostnader i apotek, der splitting av hetteglass er lagt til grunn. Merk: Kostnaden vil være en annen ved annet utbytte av splitting eller uten splitting av hetteglass.

Inntil det foreligger dokumentasjon fra holdbarhetsstudier på Vabysmo er det ikke aktuelt å splitte hetteglass, og antall injeksjoner per hetteglass ved behandling med Vabysmo er derfor lik 1. Dette bør imidlertid justeres dersom det tilkommer ny dokumentasjon.

Budsjettkonsekvenser

Vabysmo vil eventuelt erstatte andre etablerte legemidler som inngår i LIS 2127 anbudet. Legemiddelverket har vurdert at en eventuell innføring av Vabysmo ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Vabysmo blir besluttet innført i Beslutningsforum 12. desember 2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 15. januar 2023.

Informasjon om refusjon av faricimab (Vabysmo) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Innført. Beslutning publisert 16. september 2022.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/faricimab-vabysmo-dme>



Skottland (SMC): Pågående vurdering. Beslutning forventet i desember 2022.

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/faricimab-vabysmo-full-smc2499/>

England (NICE/NHS): Innført med begrensning. Beslutning publisert 29.06.2022.

«Faricimab is recommended as an option for treating visual impairment due to diabetic macular oedema in adults, only if:

- the eye has a central retinal thickness of 400 micrometres or more at the start of treatment
- the company provides faricimab according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta799/chapter/1-Recommendations>

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Roche ved behandling med Vabysmo for nedsatt syn som skyldes DME, men oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon. I kliniske studier (YOSEMITTE og RHINE) har 6 mg Vabysmo (administrert hver 8. uke eller opptil hver 16. uke) vist å ikke ha dårligere effekt sammenlignet med 2 mg Eylea (administrert hver 8. uke). Det er derimot ikke dokumentert at behandling med lengre behandlingsintervaller med Vabysmo er bedre enn tilsvarende behandlingsintervall med Eylea. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Vabysmo som kan rettferdiggjøre at Vabysmo kan ha en høyere pris enn andre relevante behandlingsalternativer til behandling av DME.

I klinisk praksis benyttes hovedsakelig hetteglass ved behandling av DME. Hetteglassene splittes, slik at man får flere injeksjoner per hetteglass og dermed lavere kostnader per injeksjon. Når man legger dette til grunn er kostnad per injeksjon med Vabysmo [REDACTED]

[REDACTED] Inntil det foreligger holdbarhetsstudier er det ikke aktuelt å splitte hetteglass med Vabysmo. Dersom det tilkommer dokumentasjon som tilsier at hetteglass med Vabysmo kan splittes, bør anbefalingene oppdateres.

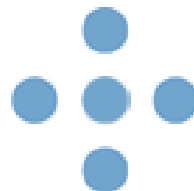
Sammenligninger av kostnad per injeksjon tar ikke hensyn til eventuelle forskjeller i behandlingsintervall mellom behandlingsalternativene. Spesialistgruppen for LIS 2127 har uttalt at behandlingsintervallet vil variere fra pasient til pasient, og at dette gjelder for alle legemidlene i LIS 2127. På grunn av ulike studiedesign er det også vanskelig å sammenligne effekt av Eylea mot sjeldnere injeksjoner med Vabysmo.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	03.11.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.11.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	17.11.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	16 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 173 – 2022 ID2022_046 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_046 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Faricimab (Vabysmo) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).
2. Prisen for faricimab (Vabysmo) er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativ.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2022_046 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.12.2022

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

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

ID2022_046 Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at faricimab (Vabysmo) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Prisen for faricimab (Vabysmo) er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativ.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utarbeidet et forenklet notat til saken.

På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22¹, har Legemiddelverket vurdert at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_046 forenkles.

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at faricimab (Vabysmo) har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Behandlingsprinsippet med vaskulær endotelial vekstfaktor hemmer (VEGF-A-hemmer) er kjent fra før. Faricimab hemmer i tillegg angiopoietin-2 (Ang-2). Andre VEGF-A-hemmere til samme indikasjon er tatt i bruk, og flere av legemidlene er inkludert i anbud. En eventuell innføring av faricimab ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Roche Norge AS har 21.04.2022 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp A) for ID2022_046. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Roche. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om faricimab ved våt AMD.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

I tillegg til å være indisert for behandling av voksne pasienter med nAMD er faricimab (Vabysmo) også indisert for behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem (DME). Det vises til egen sak i herværende møte.

Fra metodevarsel² og Legemiddelverkets notat

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er en av de viktigste årsakene til synsnedsettelse hos eldre. Det finnes to typer AMD, der våt AMD (også kalt neovaskulær eller eksudativ AMD) er den mest sjeldne formen. Våt AMD kjennetegnes av at det skjer nydannelse av blodkar i øyets hinner, blant annet i netthinnen (retina). Vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) spiller en sentral rolle i utviklingen av disse blodkarene. Forekomst av AMD øker med økende alder, og forekomsten er høyere hos kvinner enn hos menn. Symptomene på våt AMD er gradvis og smertefri utvikling av synstap. Sentralsynet reduseres og skarpsynet forsvinner og det blir vanskelig å lese og vansker med å gjenkjenne ansikter, og ofte forvrenges synsinntrykkene. Det perifere synsfeltet påvirkes ikke av sykdommen. Våt AMD kan innebære risiko for raskt synstap. Lidelsen er i prinsippet bilateral, men den kan utvikle seg asymmetrisk, slik at når det ene øyet er rammet er risikoen høy for at det andre øyet påvirkes. I en metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket i 2020 ble det estimert at i overkant av 20 000 pasienter mottar anti-VEGF-injeksjoner til behandling av våt AMD årlig.

Behandling med faricimab (Vabysmo)

Aktuell indikasjon

Behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Virkningsmekanisme

Hemmer både vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) og angiopoietin-2(Ang-2). Hemming av Ang-2 er et nytt prinsipp.

Dosering

Anbefalt dose er 6 mg (0,05 ml oppløsning) administrert som intravitreal injeksjon hver 4. uke (månedlig) til de 4 første dosene er satt. Deretter persontilpasses behandlingen. Hos pasienter utensykdomsaktivitet bør administrering av faricimab hver 16. uke (hver 4. måned) vurderes. Hos pasienter med sykdomsaktivitet bør behandling hver 8. uke (annenhver måned) eller hver 12. uke (hver 3. måned) vurderes.

² [ID2022_046 Faricimab \(våt AMD\) Metodevarsel.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene var katarakt, konjunktival blødning, økt intraokulært trykk, mouches volantes (vitreal flytere), øyesmerter og rift i retinal pigmentepitel. De alvorligste bivirkningene var uveitt, vitritt, endoftalmitt, retinal rift og rhegmatogen retinal løsning.

Det er en teoretisk risiko for arteriell tromboemboli, inkludert hjerneslag og hjerteinfarkt, som følge av intravitreal bruk av VEGF-hemmere. En lav forekomst av arterielle tromboembolihendelser ble observert i kliniske studier med faricimab. Det ble ikke observert noen merkbar forskjell mellom gruppene som ble behandlet med henholdsvis faricimab og aflibercept.

EMA oppsummerer i EPAR at de vanligste bivirkningene av faricimab er tilsvarende bivirkningene for andre legemidler som gis ved intravitreal injeksjon.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Vabysmo.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Følgende VEGF-A-hemmere er tilgjengelige for behandling av våt AMD:

- Bevacizumab (Avastin) (off-label)
- Ranibizumab (Lucentis)
- Aflibercept (Eylea)

Legemiddelverket har metodevurdert ranibizumab (Lucentis) i 2012³ og aflibercept (Eylea)⁴ i 2013 (folketrygden). I tillegg er VEGF-A-hemmeren brolicizumab (Beovu) metodevurdert, og besluttet ikke innført (ID2019_088)⁵.

Det foreligger innkjøpsavtaler på VEGF-A-hemmere i legemiddelanbudet antineovaskulariserende midler (våt AMD).

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av faricimab (Vabysmo) ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede studier over 2 år (TENAYA og LUCERNE) hos totalt 1329 pasienter med våt AMD.

Dette var ikke-underlegenhetsstudier som sammenlignet faricimab med aflibercept.

Pasientene ble randomisert (1:1) til ett av de to behandlingsregimene:

- Faricimab 6 mg hver 8. uke (Q8W), hver 12. uke (Q12W) eller hver 16. uke (Q16W) etter fire månedlige doser ved oppstart. Doseringsintervall ble bestemt av behandlende lege basert på en vurdering av forhåndsspesifiserte kriterier for sykdomsaktivitet ved uke 20 og 24.
- Aflibercept 2 mg hver 8. uke (Q8W) etter tre månedlige doser ved oppstart.

Andelen pasienter på hvert av de ulike doseringsintervallene for faricimab ved uke 48 i henholdsvis TENAYA og LUCERNE var:

- Q16W: 46 % og 45 %
- Q12W: 34 % og 33 %
- Q8W: 20 % og 22 %

³ [Refusjonsrapport – preparat til behandling av \(sykdom\) \(legemiddelverket.no\)](#)

⁴ [Refusjonsrapport – preparat til behandling av \(sykdom\) \(legemiddelverket.no\)](#)

⁵ [Protokoll Beslutningsforum 26.10.22](#)

Begge studiene viste at faricimab gitt i intervaller opptil hver 16. uke var non-inferior (ikke dårligere enn) aflibercept hver 8. uke. Resultatene for det primære endepunktet i studiene er vist i tabellen under.

	TENAYA		LUCERNE	
	Faricimab N=334	Aflibercept N=337	Faricimab N=331	Aflibercept N=327
BVCA*, gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 40, 44 og 48 (gjennomsnitt)	5,8	5,1	6,6	6,6
Forskjell (95 % KI)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,0 (-1,7, 1,8)	

* BVCA: beste korrigerte synsskarphet, målt som bokstavscore iht. EDRS

EMA oppsummerer i EPAR at det er vist sammenlignbar effekt av faricimab og aflibercept på synsfunksjon, anatomiske parametere og helse relatert livskvalitet relatert til syn.

Helseøkonomi

Pristilbud

Roche har 17.11.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
188048	Vabysmo, injeksjonsvæske, oppløsning 120 mg/ml, 1 stk hetteglass 0,24 ml	10 229,90 NOK	

I preparatomtalen står det at anbefalt dosering med Vabysmo er 6 mg hver 4. uke de første 4 behandlingene. Deretter er doseringen avhengig av sykdomsaktivitet hos pasientene, som skal vurderes i uke 20 eller 24. For pasienter uten sykdomsaktivitet er anbefalt vedlikeholdsdosering 6 mg Vabysmo hver 16. uke. For pasienter med sykdomsaktivitet er anbefalt dosering 6 mg Vabysmo enten hver 8. eller hver 12. Uke.

For pasienter uten sykdomsaktivitet, uten splitting av hetteglass samt vurdering av sykdomsaktivitet i uke 24, tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] det første året og [redacted] for påfølgende år med LIS-AUP. Dette tilsvarer månedskostnader på henholdsvis ca. [redacted] og ca. [redacted]. Med maksimal AUP er årskostnadene det første året 58 913 NOK og 33 339 NOK i påfølgende år. Tilsvarende beregninger for pasienter med sykdomsaktivitet er vist i tabellen under.

Dosering	Årskostnader (NOK)				Månedskostnader (NOK)			
	Første år		Påfølgende år		Første år		Påfølgende år	
	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP
Hver 8. uke	[redacted]	76 907	[redacted]	66 677	[redacted]	6 409	[redacted]	5 556
Hver 12. uke	[redacted]	64 911	[redacted]	44 451	[redacted]	5 409	[redacted]	3 704

Kostnadseffektivitet

EMA har vurdert at det er vist sammenlignbar effekt av faricimab (Vabysmo) og aflibercept (Eylea) på synsfunksjon, anatomiske parametere og helse relatert livskvalitet relatert til syn gjennom ikke-underlegenhetsstudiene TENAYA og LUCERNE. Studiene inkluderte forskjellige behandlingsintervaller med Vabysmo (gitt hver 8, 12 eller 16 uke) som ble sammenlignet med Eylea gitt hver 8. uke.

Problemstillingen vedrørende forskjellig behandlingsintervall er tidligere diskutert i spesialistgruppen for antineovaskulariserende legemidler. Spesialistgruppen har uttalt at behandlingsintervallet vil variere fra pasient til pasient, og at dette gjelder for alle legemidlene i anbudet. Av den grunn er det kostnad per injeksjon som sammenlignes i anbudet.

I metodevurderingen av Vabysmo for nAMD i England har NICE konkludert med følgende: "Wet age-related macular degeneration is usually treated with aflibercept or ranibizumab, which are already recommended by NICE for treating wet age-related macular degeneration. Faricimab is another treatment option that works in a similar way. Evidence from clinical trials shows that faricimab is as effective as aflibercept. An indirect comparison of faricimab with ranibizumab also suggests similar clinical effectiveness."

Anbud for antineovaskulariserende legemidler (LIS 2127)

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i det gjeldende LIS 2127 anbudet er vist under. Legemidlene er ikke rangert i anbudet, men listet opp alfabetisk.

Legemiddelkostnad per injeksjon for Vabysmo (faricimab) basert på tilbudspris 17.11.2022

Preparat	Kostnad per injeksjon	Antall injeksjoner
Vabysmo, hetteglass		1

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i LIS 2127, basert på gjeldende anbudspriser:

Preparat	Kostnad per injeksjon*	Antall injeksjoner
Avastin, hetteglass		20 per hetteglass
Eylea, hetteglass		2,5 per hetteglass
Eylea, ferdigfylt sprøyte		1
Lucentis, hetteglass		2 per hetteglass
Lucentis, ferdigfylt sprøyte		1

* Beregnet på grunnlag som fremgår av kolonne «antall injeksjoner» og inkl. 400 kr i produksjonskostnader i apotek, der splitting av hetteglass er lagt til grunn. Merk: Kostnaden vil være en annen ved annet utbytte av splitting eller uten splitting av hetteglass.

Per dags dato foreligger det ikke holdbarhetsstudier som dokumenterer at det er mulig å ta ut flere doser fra hetteglassene med Vabysmo. Inntil det foreligger dokumentasjon fra holdbarhetsstudier på Vabysmo er det derfor ikke aktuelt å splitte hetteglass, og antall injeksjoner per hetteglass ved behandling med Vabysmo er derfor lik 1. Dette bør imidlertid justeres dersom det tilkommer ny dokumentasjon.

Budsjettkonsekvenser

Vabysmo vil eventuelt erstatte andre etablerte legemidler som inngår i LIS 2127 anbudet. Legemiddelverket har vurdert at en eventuell innføring av Vabysmo ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Vabysmo blir besluttet innført i Beslutningsforum 12. desember 2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 15. januar 2023.

Informasjon om refusjon av faricimab (Vabysmo) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Innført. Beslutning publisert 16. september 2022.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/faricimab-vabysmo-vad-amd>

Skottland (SMC): Pågående vurdering. Beslutning forventet i desember 2022.

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/faricimab-vabysmo-abb-smc2512/>

England (NICE/NHS): Innført med begrensning. Beslutning publisert 29.06.2022.

«Faricimab is recommended as an option for treating wet age-related macular degeneration in adults, only if:

- the eye has a best-corrected visual acuity between 6/12 and 6/96
- there is no permanent structural damage to the central fovea
- the lesion size is 12 disc areas or less in greatest linear dimension
- there are signs of recent disease progression (for example, blood vessel growth as shown by fluorescein angiography, or recent visual acuity changes)
- the company provides faricimab according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta800>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) kjennetegnes av at det skjer nydannelse av blodkar i øyets hinner, blant annet i netthinnen (retina). Våt AMD kan innebære risiko for raskt synstap. Faricimab (Vabysmo) hemmer både vaskulær endotelial vekstfaktor A og angiopoietin-2.

Det er vist sammenlignbar effekt av faricimab (Vabysmo) og aflibercept (Eylea) på synsfunksjon, anatomiske parametere og helserelatert livskvalitet relatert til syn. Studiene inkluderer en studiearm med lengre behandlingsintervaller for Vabysmo sammenlignet med Eylea. Problemstillingen vedrørende forskjellig behandlingsintervall er tidligere diskutert i spesialistgruppen for antineovaskulariserende legemidler. Spesialistgruppen har uttalt at behandlingsintervallet vil variere fra pasient til pasient, og at dette gjelder for alle legemidlene i anbudet.

Inntil det foreligger holdbarhetsstudier, er det ikke aktuelt å splitte hetteglass med Vabysmo. Når dette legges til grunn er kostnad per injeksjon med Vabysmo

Dersom det tilkommer dokumentasjon som tilsier at hetteglass med Vabysmo kan splittes, bør anbefalingene oppdateres.

Fagdirektørene anbefaler at faricimab (Vabysmo) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Prisen for faricimab (Vabysmo) er for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativ.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [Mal for saker til Bestillerforum RHF \(nyemetoder.no\)](https://nyemetoder.no)

NYE METODER

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

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

Oslo, 23.11.2022

Sak til beslutning: ID2022_046 Faricimab (Vabysmo) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2022_046 Faricimab (Vabysmo) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 23.11.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_046: Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.02.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.03.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	15.09.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	-
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	-
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	-
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	03.11.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	-
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	03.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.11.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	17.11.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	16 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	11.11.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	23.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 18.11.2022

ID2022_046: Faricimab (Vabysmo) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 03.11.2022 vedrørende bestilling ID2022_046 og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Roche, men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon fra Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England og Medicinrådet i Danmark.

I tillegg til å være indisert for behandling av voksne pasienter med nAMD er Vabysmo også indisert for behandling av voksne pasienter med nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem (DME). Det foreligger en separat bestilling for metodevurderingen av Vabysmo for DME (ID2022_045).

Gjeldende anbefalinger for behandling av nAMD omfattes i dag av anbudet for antineovaskulariserende legemidler (LIS 2127).

Pristilbud

Roche har 17.11.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
188048	Vabysmo, injeksjonsvæske, oppløsning 120 mg/ml, 1 stk hetteglass 0,24 ml	10 229,90 NOK	

Fra preparatomtalen står det at anbefalt dosering med Vabysmo er 6 mg hver 4 uke de første 4 behandlingene. Deretter er doseringen avhengig av sykdomsaktivitet hos pasientene, som skal vurderes i uke 20 eller 24. For pasienter uten sykdomsaktivitet er anbefalt vedlikeholdsdosering



6 mg Vabysmo hver 16. uke. For pasienter med sykdomsaktivitet er anbefalt dosering 6 mg Vabysmo enten hver 8. eller hver 12. uke.

For pasienter uten sykdomsaktivitet, uten splitting av hetteglass samt vurdering av sykdomsaktivitet i uke 24, tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] det første året og [redacted] for påfølgende år med LIS-AUP. Dette tilsvarer månedskostnader på henholdsvis [redacted] og [redacted]. Med maks AUP er årskostnadene det første året 58 913 NOK og 33 339 NOK i påfølgende år.

Tilsvarende beregninger for pasienter med sykdomsaktivitet er vist i tabellen under.

Dosering	Årskostnader (NOK)				Månedskostnader (NOK)			
	Første år		Påfølgende år		Første år		Påfølgende år	
	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP	LIS AUP	Maks AUP
Hver 8. uke	[redacted]	76 907	[redacted]	66 677	[redacted]	6 409	[redacted]	5 556
Hver 12. uke	[redacted]	64 911	[redacted]	44 451	[redacted]	5 409	[redacted]	3 704

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Vabysmo er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir derfor ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Vabysmo som kan rettferdiggjøre at Vabysmo kan ha en høyere pris enn andre relevante behandlingsalternativer til behandling av nAMD.

EMA har vurdert at det er vist sammenlignbar effekt av Vabysmo og Eylea på synsfunksjon, anatomiske parametere og helse relatert livskvalitet relatert til syn gjennom ikke-underlegenhetsstudiene TENAYA og LUCERNE. Studiene inkluderte forskjellige behandlingsintervaller med Vabysmo (gitt hver 8, 12 eller 16 uke) som ble sammenlignet med Eylea gitt hver 8. uke. Det er derimot ikke dokumentert at behandling med lengre behandlingsintervaller med Vabysmo er bedre enn tilsvarende behandlingsintervall med Eylea. Problemstillingen vedrørende forskjellig behandlingsintervall er tidligere diskutert i spesialistgruppen for antineovaskulariserende legemidler. Spesialistgruppen har uttalt at behandlingsintervallet vil variere fra pasient til pasient, og at dette gjelder for alle legemidlene i anbudet. På grunn av ulike studiedesign er det også vanskelig å sammenligne effekt av Eylea mot sjeldnere injeksjoner med Vabysmo.

I metodevurderingen av Vabysmo for nAMD i England har NICE konkludert med følgende: *“Wet age-related macular degeneration is usually treated with aflibercept or ranibizumab, which are already recommended by NICE for treating wet age-related macular degeneration. Faricimab is another treatment option that works in a similar way. Evidence from clinical trials shows that faricimab is as effective as aflibercept. An indirect comparison of faricimab with ranibizumab also suggests similar clinical effectiveness.”*



Anbud for antineovaskulariserende legemidler (LIS 2127)

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i det gjeldende LIS 2127 anbudet er vist under. Legemidlene er ikke rangert i anbudet, men listet opp alfabetisk.

Legemiddelkostnad per injeksjon for Vabysmo (faricimab) basert på tilbudspris 17.11.2022

Preparat	Kostnad per injeksjon	Antall injeksjoner
Vabysmo, hetteglass		1

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i LIS 2127, basert på gjeldende anbudspriser:

Preparat	Kostnad per injeksjon*	Antall injeksjoner
Avastin, hetteglass		20 per hetteglass
Eylea, hetteglass		2,5 per hetteglass
Eylea, ferdigfylt sprøyte		1
Lucentis, hetteglass		2 per hetteglass
Lucentis, ferdigfylt sprøyte		1

* Beregnet på grunnlag som fremgår av kolonne «antall injeksjoner» og inkl. 400 kr i produksjonskostnader i apotek, der splitting av hetteglass er lagt til grunn. Merk: Kostnaden vil være en annen ved annet utbytte av splitting eller uten splitting av hetteglass.

Inntil det foreligger dokumentasjon fra holdbarhetsstudier på Vabysmo er det ikke aktuelt å splitte hetteglass, og antall injeksjoner per hetteglass ved behandling med Vabysmo er derfor lik 1. Dette bør imidlertid justeres dersom det tilkommer ny dokumentasjon.

Budsjettkonsekvenser

Vabysmo vil eventuelt erstatte andre etablerte legemidler som inngår i LIS 2127 anbudet.

Legemiddelverket har vurdert at en eventuell innføring av Vabysmo ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Vabysmo blir besluttet innført i Beslutningsforum 12. desember 2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 15. januar 2023.

Informasjon om refusjon av faricimab (Vabysmo) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Innført. Beslutning publisert 16. september 2022.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/faricimab-vabysmo-vad-amd>



Skottland (SMC): Pågående vurdering. Beslutning forventet i desember 2022.

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/faricimab-vabysmo-abb-smc2512/>

England (NICE/NHS): Innført med begrensning. Beslutning publisert 29.06.2022.

«*Faricimab is recommended as an option for treating wet age-related macular degeneration in adults, only if:*

- *the eye has a best-corrected visual acuity between 6/12 and 6/96*
- *there is no permanent structural damage to the central fovea*
- *the lesion size is 12 disc areas or less in greatest linear dimension*
- *there are signs of recent disease progression (for example, blood vessel growth as shown by fluorescein angiography, or recent visual acuity changes)*
- *the company provides faricimab according to the commercial arrangement.»*

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta800>

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Roche ved behandling med Vabysmo for nAMD, men oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon. I kliniske studier (TENAYA og LUCERNE) har 6 mg Vabysmo (administrert hver 8, hver 12. eller hver 16. uke) vist å ikke ha dårligere effekt sammenlignet med 2 mg Eylea (administrert hver 8. uke). Det er derimot ikke dokumentert at behandling med lengre behandlingsintervaller med Vabysmo er bedre enn tilsvarende behandlingsintervall med Eylea. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med Vabysmo som kan rettferdiggjøre at Vabysmo kan ha en høyere pris enn andre relevante behandlingsalternativer til behandling av DME.

I klinisk praksis benyttes hovedsakelig hetteglass ved behandling av nAMD. Hetteglassene splittes, slik at man får flere injeksjoner per hetteglass og dermed lavere kostnader per injeksjon. Når man legger dette til grunn er kostnad per injeksjon med Vabysmo [redacted]. Inntil det foreligger holdbarhetsstudier er det ikke aktuelt å splitte hetteglass med Vabysmo. Dersom det tilkommer dokumentasjon som tilsier at hetteglass med Vabysmo kan splittes, bør anbefalingene oppdateres.

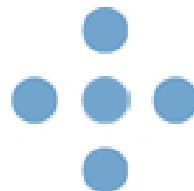
Sammenligninger av kostnad per injeksjon tar ikke hensyn til eventuelle forskjeller i behandlingsintervall mellom behandlingsalternativene. Spesialistgruppen for LIS 2127 har uttalt at behandlingsintervallet vil variere fra pasient til pasient, og at dette gjelder for alle legemidlene i LIS 2127. På grunn av ulike studiedesign er det også vanskelig å sammenligne effekt av Eylea mot sjeldnere injeksjoner med Vabysmo.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	03.11.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.11.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	17.11.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	16 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

**Sak 174 – 2022 ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til
rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot
faktor VIII – Revurdering**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII - Revurdering.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Emicizumab (Hemlibra) innføres ikke som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.
2. Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra) kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII - Revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at emicizumab (Hemlibra) ikke innføres som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra) kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har tidligere gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket vurderte klinisk effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av emicizumab (Hemlibra) i henhold til bestilling *ID2018_066_Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tok utgangspunkt i dokumentasjon og kostnadsminimeringsanalyse innsendt av Roche.

Beslutningsforum for nye metoder fattet 27.01.2020 følgende beslutning i sak 004-2020¹:

¹[Protokoll Beslutningsforum 27JAN2020.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

1. Emicizumab (Hemlibra) innføres ikke som rutineprofylakse til behandling av pasienter med hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.
2. Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra) kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et nytt prisnotat.

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

Fra sak 004-2020² og tidligere metodevurdering

Om sykdommen

Hemofili A er en arvelig sykdom som skyldes redusert eller manglende aktivitet av koagulasjonsfaktor VIII (FVIII). FVIII er en komponent i koagulasjonskaskaden, og er nødvendig for å fremme koagulasjon. Nedsatt evne til koagulasjon fører til økt risiko for alvorlig og livstruende blødning. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv. I hovedsak er det gutter som har denne sykdommen, mens jenter hovedsakelig blir bærere av tilstanden og kan overføre den videre til sine barn.

Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv FVIII. Pasienter som har mindre enn 1 % av normal FVIII-aktivitet i blodet har hemofili i alvorlig grad. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødninger og hjerneblødninger. Faktoraktivitet mellom 1 og 5 % kalles moderat hemofili. Er faktoraktiviteten mellom 5 og 40 %, kalles det mild hemofili. Ved moderat hemofili kan ledd- og muskelblødninger oppstå spontant eller etter mindre traumer. Ved hemofili i mild grad oppstår det sjelden spontane blødninger, men det er stor risiko for blødning etter skader eller kirurgiske inngrep. Over tid vil gjentatte blødninger uten tilstrekkelig behandling kunne gi invalidiserende leddskader hos pasientene.

Alvorlighetsgraden av hemofili er uendret gjennom hele livet, og den er alltid den samme innen samme slekt.

Alvorlighet og prognosetap

Før tilgang på effektiv behandling døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili A i barneårene. I løpet av de siste tiårene har tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene har få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder.

Roche har i dette tilfellet levert en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at emicizumab har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn dagens standardbehandling. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighets-grad.

Pasientgrunnlag i Norge

Roche opplyser at det er cirka 330 pasienter med hemofili A i Norge. Det er bekreftet av norske klinikere ved tidligere metodevurderinger. Cirka 80-85 % behandles profylaktisk med FVIII, resten behandles ved behov. Denne metodevurderingen gjelder alvorlig hemofili A. Roche anslår at 189 pasienter har hemofili A av alvorlig grad (mindre enn 1% FVIII). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår knapt 200 pasienter. Det anslås at det er to til tre nye pasienter hvert år (som akkumuleres som følge av livslang behandling).

² [Saksdokumenter samlefil offentlig utgave 27JAN2020.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Emicizumab er indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med

- hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med antistoff mot FVIII
- alvorlig hemofili A (medfødt FVIII-mangel, FVIII < 1 %) uten antistoff mot FVIII.

Emicizumab kan brukes i alle aldersgrupper.

Denne metodevurderingen omhandler kun alvorlig hemofili A uten antistoff.

Emicizumab (Hemlibra) er tidligere besluttet innført til behandling av pasienter med hemofili A og som har utviklet antistoffer³.

Virkningsmekanisme

Emicizumab er et humanisert monoklonalt modifisert immunglobulin G4 (IgG4) - antistoff med en bispesifikk antistoffstruktur. Emicizumab binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende FVIII som er nødvendig for effektiv hemostase. Emicizumab har ingen strukturlikhet eller homolog sekvens med FVIII, og induserer eller forsterker dermed ikke utviklingen av direkte inhibitorer av FVIII.

Dosering

Emicizumab administreres som subkutan injeksjon.

Anbefalt dose av emicizumab er 3 mg/kg én gang per uke de første fire ukene (startdose), etterfulgt av vedlikeholdsdose med enten 1,5 mg/kg én gang per uke, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke. For å bedre etterlevelse bør behandlingsregime for vedlikeholdsdose velges basert på legens og pasientens/omsorgspersonens preferanse.

Profylakse med FVIII kan fortsette de første 7 dagene med emicizumab-behandling.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert hos 10 % eller flere av pasientene behandlet med minst én dose emicizumab var: reaksjoner på injeksjonsstedet (20 %), artralgi (15 %) og hodepine (14 %). De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med emicizumab var trombotisk mikroangiopati og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Hemlibra.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det finnes ikke norske nasjonale behandlingsretningslinjer for alvorlig hemofili A. I norsk klinisk praksis følges de nordiske retningslinjene som beskrevet i Nordic Hemophilia Guidelines 2015.

Ifølge retningslinjene er profylaktisk behandling med rekombinant faktor VIII (rFVIII) førstevalg ved alvorlig hemofili A. Hensikten med behandlingen er å forhindre blødning, stoppe pågående blødning og om mulig forhindre at gjentatte blødninger fører til kronisk invaliditet. Cirka 80-85 % av pasientene får profylaktisk behandling med rFVIII. Nordic Hemophilia Council anbefaler behandling fra ett-årsalderen.

³ [17DES2018 foreløpig protokoll til publisering.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er hele klassen av FVIII-preparater.

Effektdokumentasjon

Effekten av behandling med Hemlibra hos hemofili A pasienter uten faktor VIII- inhibitorer er hovedsakelig dokumentert gjennom studiene HAVEN 3 og NIS BH29768.

Den innsendte dokumentasjonen for å vise relativ effekt og sikkerhet (intra-individuell analyse av gruppe D fra HAVEN 3) mellom FVIII og emicizumab anses som hensiktsmessig og tilstrekkelig for en kostnadsminimeringsanalyse.

HAVEN 3 var en åpen, randomisert, fase 3-studie. Relevant pasientpopulasjon i denne metodevurderingen er subpopulasjonen som tidligere fikk profylaktisk behandling med FVIII i NIS-studien (n=48). Disse pasientene ble rekruttert over til HAVEN 3, og utgjør majoriteten av gruppe D. En intra-individuell analyse av disse pasientene ble gjort for å sammenligne blødningsraten for samme pasient da de mottok profylaktisk FVIII (i NIS-studien) versus emicizumab (i HAVEN 3). [Tabell 2](#) på side 14 i rapporten viser at når pasientene fikk emicizumab hadde de en lavere blødningsrate enn da de gikk på FVIII.

Legemiddelverkets vurdering

Effekt- og sikkerhetsdata for emicizumab hos pediatriske pasienter med alvorlig hemofili A uten inhibitorer er svært begrenset, og særlig for barn i ett-årsalderen, som er relevant populasjon i metodevurderingen. Basert på data fra voksne, og pediatriske pasienter med inhibitorer, har man ekstrapolert effekt- og sikkerhetsdata over til pediatriske pasienter uten inhibitorer. Som følge av lik patofysiologi hos barn og voksne, emicizumabs virkningsmekanisme (uavhengig av inhibitorer) og sammenlignbare resultater med hensyn på farmakokinetikk, ble dette akseptert av EMA i forbindelse med utstedelsen av markedsføringstillatelse (MT). Det er i Norge lang klinisk erfaring i bruken av FVIII-produkter hos pediatriske pasienter.

Legemiddelverket mener at resultatene for gruppe D fra HAVEN 3 dokumenterer at emicizumab er sammenlignbar med FVIII-preparater for å kontrollere blødninger. Omregnet til årlige blødningsrater, kan det tilsynelatende virke som emicizumab har en noe bedre effekt enn FVIII-preparater. Observasjonsperioden i NIS-studien var kort (24 uker), og cirka 30 % av FVIII-pasienter utvikler inhibitorer mot FVIII. Standard behandling er å øke dosen og administrasjonsfrekvensen av FVIII over en periode på ett år eller mer. De fleste pasientene vil etter dette gå tilbake til normal dosering og med samme sykdomskontroll. I overgangsperioden mellom normal- og høydosering kan det tenkes at sykdomskontrollen blir dårligere og blødningsraten går noe opp.

Kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes i tilfeller der det gjennom dokumentasjon er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for intervensjonen og komparator. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at emicizumab ikke er mindre effektiv enn FVIII-preparater til å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med alvorlig hemofili A uten inhibitorer.

Helseøkonomi

Pristilbud

Roche har 27.10.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
142962	Hemlibra 30 mg/1 ml	28 210,90 NOK	
104612	Hemlibra 60 mg/0,4 ml	56 385,60 NOK	
199333	Hemlibra 105 mg/0,7 ml	98 647,70 NOK	
135881	Hemlibra 150 mg/1 ml	140 909,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 5 510 575 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering som vedlikeholdsdose med 6 mg/kg hver fjerde uke for en pasient 75 kg i henhold til SPC. Månedskostnaden for Hemlibra er om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnaden første år, med oppstartsfase første fire uker, vil være om lag [REDACTED] LIS-AUP. Kostnadene til behandling varierer med pasientens vekt. Kostnaden varierer også med hyppighet av dosering i vedlikeholdsfasen, Hemlibra kan administreres hver uke, hver 2. uke og hver 4. uke. Beregningen over gir den laveste kostnaden for en pasient 75kg.

Kostnadseffektivitet

Det antas at effekt og sikkerhet for emicizumab er minst like god som dagens standardbehandling, slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan legges til grunn.

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnadene ved behandling med emicizumab (Hemlibra) med kostnadene for koagulasjonsfaktor VIII med forlenget halveringstid, som benyttes som rutineprofylakse ved hemofili A, eksempelvis Esperoct og Adynovi. Kostnadene er vist i tabellen under. Prisene for Esperoct og Adynovi som inngår i tabellen vil gjelde fra 1.12.2022 (LIS2212). Dosering er hentet fra preparatomtalene. For Hemlibra er dosering hver 4. uke benyttet. Alle beregninger er medregnet svinn ved bruk i henhold til preparatomtalen.

Legemiddel	Årskostnad LIS-pris (NOK inkl mva)				
	16 kg	40 kg	60kg	75 kg	merknad
Hemlibra	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Vedlikeholds-fase
Esperoct	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Adynovi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	45IE/kg 4. valg*

I Legemiddelverkets rapport av 16.8.2019, [tabell 4 side 23](#), fremgår det at «andre kostnader» i et 2-årsperspektiv er beregnet til 71 637 NOK (maks AUP) for Hemlibra og 489 787 NOK for hele klassen koagulasjonsfaktor VIII, både standard og forlenget halveringstid. For ett år blir «andre kostnader» henholdsvis 35 819 NOK og 244 894 NOK. Det vises videre til Sykehusinnkjøp sin vurdering i prisnotat av 25.10.2019: *I de to første årene utgjør administrasjonskostnadene en betydelig del av totalkostnaden fordi spedbarn fram til 1 års alder må på sykehus for å få legemiddelet administrert. For barn > 1 år kan foreldre selv administrere legemiddelet til barnet hjemme og senere i livet vil pasienten kunne administrere legemiddelet selv. (....) Til eldre barn og voksne vil det ikke være slike forskjeller.*

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort nye beregninger av budsjettkonsekvenser. I metodevurderingen av 16.8.2019 er det oppgitt at snaut 200 pasienter med alvorlig hemofili A i dag benytter rutineprofylakse ved hemofili A. Budsjettkonsekvensene av en eventuell innføring av Hemlibra påvirkes av andel pasienter som vil bli behandlet med Hemlibra som erstatning for koagulasjonsfaktor VIII med forlenget halveringstid, som benyttes som rutineprofylakse ved hemofili A i dag. [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Hemlibra besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022, kan ny pris tre i kraft i 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av emicizumab (Hemlibra) i andre land

Sverige: TLV beslutar att Hemlibra ska vara subventionerat för hela det godkända användningsområdet⁴. Beslutet börjar gälla 1 juni 2022.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke emicizumab som standardbehandling, men fra 1.1.2023 gjelder en ny anbefaling⁵: Overvej emicizumab fremfor FVIII, hvis patienten har:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Complianceproblemer, hvor det ikke muligt at gennemføre profylakse med ugentlige intravenøse injektioner.
- Gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat

England (NICE/NHS): under vurdering⁶

Vurdering fra fagdirektørene

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

Hemofili A er en arvelig sykdom som skyldes redusert eller manglende aktivitet av koagulasjonsfaktor VIII (FVIII). Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv FVIII. Pasienter som har mindre enn 1 % av normal FVIII-aktivitet i blodet har hemofili i alvorlig grad. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødninger og hjerneblødninger.

Emicizumab er et humanisert monoklonalt modifisert immunglobulin G4 - antistoff, som binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende FVIII som er nødvendig for effektiv hemostase. Det antas at effekt og sikkerhet for emicizumab er minst like god som dagens standardbehandling.

Fagdirektørene anbefaler at emicizumab (Hemlibra) ikke innføres som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra) kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

⁴ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2022-05-19-hemlibra-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>

⁵ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/blodersygdom-haemofili-a>

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11013>

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [Emicizumab \(Hemlibra\) ID2018_066 - hurtig metodevurdering.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	16.06.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27.08.2018
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	27.01.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Oppstart ny forhandling 9.9.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	27.10.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	04.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	57 dager hvorav 49 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	04.11.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	04.11.2022
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	12.12.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 4. november 2022

ID2018_066: Emicizumab (Hemlibra) - Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII

Bakgrunn

Vi viser til Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (27.01.2020)

- Emicizumab (Hemlibra) innføres ikke som rutineprofylakse til behandling av pasienter med hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.*
- Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra) kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Pristilbud

Roche har 27.10.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
142962	Hemlibra 30 mg/1 ml	28 210,90 NOK	
104612	Hemlibra 60 mg/0,4 ml	56 385,60 NOK	
199333	Hemlibra 105 mg/0,7 ml	98 647,70 NOK	
135881	Hemlibra 150 mg/1 ml	140 909,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP og 5 510 575 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering som vedlikeholdsdose med 6 mg/kg hver fjerde uke for en pasient 75kg i henhold til SPC. Månedskostnaden for Hemlibra er om lag [REDACTED] LIS-AUP.



Kostnaden første år, med oppstartsfase første fire uker, vil være om lag [REDACTED] LIS-AUP. Kostnadene til behandling varierer med pasientens vekt. Kostnaden varierer også med hyppighet av dosering i vedlikeholdsfasen, Hemlibra kan administreres hver uke, hver 2. uke og hver 4. uke. Beregningen over gir den laveste kostnaden for en pasient 75kg.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Beslutningsforum 27.1.2020, Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra) kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnadene ved behandling med Hemlibra med kostnadene for koagulasjonsfaktor VIII, forlenget halveringstid, som benyttes som rutineprofylakse ved hemofili A, eksempelvis Esperoct og Adynovi. Kostnadene er vist en pasient 75kg. Prisene for Esperoct og Adynovi som inngår i tabellen under vil gjelde fra 1.12.2022 (LIS2212). Dosering er hentet fra preparatomtalen, for Hemlibra er dosering hver 4. uke benyttet. Alle beregninger er medregnet svinn ved bruk i henhold til preparatomtalen.

Legemiddel	Årskostnad LIS-pris (NOK inkl mva)				merknad
	16 kg	40 kg	60kg	75 kg	
Hemlibra	[REDACTED]				Vedlikeholds- fase
Esperoct					[REDACTED]
Adynovi					45IE/kg [REDACTED]

Vi viser til Legemiddelverkets rapport av 16.8.2019, tabell 4, hvor det fremgår at «andre kostnader» i et 2-årsperspektiv er beregnet til 71 637 NOK for Hemlibra og 489 787 NOK for hele klassen koagulasjonsfaktor VIII, både standard og forlenget halveringstid. For ett år blir «andre kostnader» hhv 35 819 NOK og 244 894 NOK. Vi viser til Sykehusinnkjøp sin vurdering i prisnotat av 25.10.2019: *I de to første årene utgjør administrasjonskostnadene en betydelig del av totalkostnaden fordi spedbarn fram til 1 års alder må på sykehus for å få legemiddelet administrert. For barn > 1 år kan foreldre selv administrere legemiddelet til barnet hjemme og senere i livet vil pasienten kunne administrere legemiddelet selv. (...)*Til eldre barn og voksne vil det ikke være slike forskjeller.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort nye beregninger av budsjettkonsekvenser.

I metodevurderingen av 16.8.2019 er det oppgitt at snaut 200 pasienter med alvorlig hemofili A i dag benytter rutineprofylakse ved hemofili A. Budsjettkonsekvensene av en eventuell innføring av Hemlibra påvirkes av andel pasienter som vil bli behandlet med Hemlibra som erstatning for koagulasjonsfaktor VIII, forlenget halveringstid, som benyttes som rutineprofylakse ved hemofili A i dag. [REDACTED]



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Hemlibra besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022, kan ny pris tre i kraft i 1.2.2023.

Informasjon om refusjon av emicizumab (Hemlibra) i andre land

Sverige: TLV beslutar att Hemlibra ska vara subventionerat för hela det godkända användningsområdet¹. Beslutet börjar gälla 1 juni 2022.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke emicizumab som standardbehandling, men fra 1.1.2023 gjelder en ny anbefaling²: Overvej emicizumab fremfor FVIII, hvis patienten har:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Complianceproblemer, hvor det ikke muligt at gennemføre profylakse med ugentlige intravenøse injektioner.
- Gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præpara

England (NICE/NHS): under vurdering³

Oppsummering

Roche har tilbudt en ny pris for emicizumab (Hemlibra). Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnadene ved behandling med Hemlibra med kostnadene for koagulasjonsfaktor VIII, forlenget halveringstid, som benyttes som rutineprofylakse ved hemofili A.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

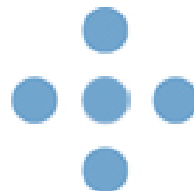
¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2022-05-19-hemlibra-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/blodersygdom-haemofili-a>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11013>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger		Oppstart ny forhandling 9.9.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	27.10.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	4.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	57 dager hvorav 49 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 175 – 2022 ID2021_054 Pegcetakoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_054 Pegcetakoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Pegcetakoplan (Aspaveli) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder.
2. Pegcetakoplan skal brukes etter C5-inhibitor. Det er per i dag ingen C5-inhibitor som er besluttet innført av Beslutningsforum til rutinemessig bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge. Pegcetakoplan har dermed ikke en formell plassering i behandlingstilbudet for pasienter med PNH.

3. Prisen på Aspaveli er svært høy og prioriteringskriteriene er ikke oppfylt med dagens pris.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_054 Pegcetakoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

ID2021_054 Pegcetakoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pegcetakoplan (Aspaveli) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder.

Pegcetakoplan skal brukes etter C5-inhibitor. Det er per i dag ingen C5-inhibitor som er besluttet innført av Beslutningsforum til rutinemessig bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge. Pegcetakoplan har dermed ikke en formell plassering i behandlingstilbudet for pasienter med PNH.

Prisen på Aspaveli er svært høy og prioriteringskriteriene er ikke oppfylt med dagens pris.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering og oppsummert effekt og kostnader for *ID2021_054 Pegcetakoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder*.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) er en sjelden og alvorlig sykdom, med høy sykkelighet, nedsatt livskvalitet og sannsynlighet for tidlig død. Sykdommen skyldes mutasjon(er) i blodcellene i genet fosfatidylinositolglykan A (PIG-A). Mutasjonen(e) fører blant annet til at blodcellene helt eller delvis mangler proteiner som beskytter mot angrep fra komplementsystemet. Såkalt komplementaktivering ved PNH manifesterer seg ved forkortet levetid av de røde blodcellene (kronisk intravaskulær hemolyse) og med forekomst av hemoglobin i urinen (hemoglobinuri). PNH er ofte assosiert med alvorlige komplikasjoner med dannelse av blodpropper, aplastisk anemi og mangel på blodceller (cytopeni). Sykdommen er dødelig innen 5 år fra diagnose hos 35 % av pasientene. Hos 10-20 % av pasientene ser man imidlertid spontan tilbakegang (remisjon).

Det fins ikke sikre tall på forekomst i Norge, men det dreier seg sannsynligvis om anslagsvis 5 nye tilfeller per år.

Behandling med pegcetacoplan (Aspaveli)

Indikasjon

Pegcetacoplan (Aspaveli) er indisert til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder.

Virkningsmekanisme

Pegcetacoplan hemmer komplementproteinet C3. Ved PNH kan nedbrytning av røde blodceller skje både inne i blodkar (intravaskulær hemolyse) og utenfor blodkar (ekstravaskulær hemolyse). C5-inhibitorer (eks ekulizumab) hindrer intravaskulær hemolyse, mens C3-inhibitoren pegcetacoplan kan hindre både intra- og ekstravaskulær hemolyse.

Dosering

Pegcetacoplan administreres to ganger (dag 1 og 4) ukentlig som 1080 mg subkutan infusjon, og kan selvadministreres. PNH er en kronisk sykdom, og det anbefales å fortsette behandling med pegcetacoplan hele pasientens levetid, med mindre seponering av legemiddelet er klinisk indisert.

I de 4 første ukene administreres pegcetacoplan som subkutane doser på 1080 mg to ganger ukentlig i tillegg til pasientens nåværende dose med C5-inhibitor for å minimere risikoen for hemolyse ved brå seponering av behandlingen. Etter 4 uker skal pasienten seponere C5-inhibitor før monobehandling med pegcetacoplan fortsettes.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet. Andre bivirkninger rapportert hos mer enn 10 % av pasientene under kliniske studier var infeksjon i øvre luftveier, diaré, hemolyse, buksmerter, hodepine, fatigue og pyreksi, hoste, urinveisinfeksjon, vaksinasjons-komplikasjoner, svimmelhet, smerte i ekstremitet, artralgi, ryggsmertor, kvalme.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Aspaveli.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Den eneste kurative behandlingen av PNH som finnes per i dag er allogen stamcelletransplantasjon, men dette er ikke førstevalg grunnet betydelig sykkelighet (morbidity) forbundet med denne behandlingsmetoden, samt at noen pasienter spontant havner i remisjon. Annen aktuell behandling er symptomatisk behandling bestående av transfusjoner, folsyre, antikoagulerende midler og jerntilskudd.

Godkjent indikasjon for pegcetakoplan er til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder. Dette innebærer at pasienten må ha vedvarende (>3 måneder) sykdomsaktivitet, til tross for behandling med en C5-inhibitor. Det er per i dag ingen C-5 inhibitor som er besluttet innført av Beslutnings-forum til rutinemessig bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge.

Det er to C5-inhibitorer som er vurdert i Nye metoder:

Ekulizumab (Soliris) (ID2019_061)

Beslutningsforum fattet i [sak 124-2022](#) den 26.09.2022, følgende beslutning:

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

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

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

Ravulizumab (Ultomiris) (ID2019_12)

Det Interregionalt fagdirektørmøte fattet den 10.05.2021 følgende beslutning:

Ravulizumab (Ultomiris) innføres ikke til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).

Det er ikke mottatt dokumentasjon fra firma og prisen er høy.

Dette innebærer at pegcetakoplan med dagens indikasjonsordlyd ikke har en formell plassering i behandlingstilbudet for pasienter med PNH. Finansieringsansvaret for ekulizumab og ravulizumab ble overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten fra 01.02.2019. Legemiddelverket er kjent med at noen pasienter med PHN har fått og fremdeles får behandling med ekulizumab.

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av pegcetakoplan hos pasienter med PNH ble undersøkt i fase 3-studien PEGASUS, APL2-302. Studien inkluderte pasienter med PNH som hadde blitt behandlet med en stabil dose ekulizumab minst 3 måneder før inklusjon i studien, men som til tross for dette hadde anemi.

Resultater

Resultatet for primærendepunktet viste en statistisk signifikant økning i hemoglobinnivå fra baseline til uke 16 for pegcetakoplan sammenlignet med fortsatt behandling med ekulizumab. Etter 16 uker hadde hemoglobinnivået økt med 2,37 g/dl i gjennomsnitt i gruppen som ble behandlet med pegcetakoplan, mens nivået var redusert med 1,47 g/dl i gruppen som fortsatte behandling med ekulizumab. Dette gir en forskjell mellom armene på 3,84 g/dl (95 % KI 2,33, 5,34; P<0,0001). I denne perioden var det 6 av 41 pasienter i pegcetakoplan-armen som trengte blodtransfusjon, sammenlignet med 33 av 39 pasienter i ekulizumab-gruppen.

Helseøkonomi

Pristilbud

Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) har 09.11.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
498405	Aspaveli, Inf.væske, 1080 mg Hetteglass 1x20 ml	40 376,90 NOK	
504659	Aspaveli, Inf.væske, 1080 mg	322 761,60 NOK	

	Hetteglass 8x20 ml		
--	--------------------	--	--

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDAKTERT] med tilbudt LIS-AUP og 4 207 428,00 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1080 mg 2 ganger per uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Aspaveli er om lag [REDAKTERT] LIS-AUP. I de 4 første ukene skal Aspaveli administreres i tillegg til pasientens nåværende dose med C5-inhibitor, 4-ukers behandling med ekulizumab (Soliris) har en kostnad på om lag 323 015 NOK maks-AUP inkl mva (kilde metodevurderingen).

Kostnadseffektivitet

Swedish Orphan Biovitrum (SOBI), leverandøren av Aspaveli, har som dokumentasjonsgrunnlag til denne metodevurderingen levert en kostnad-per-QALY analyse hvor effekt, sikkerhet og kostnader ved pegcetacoplan sammenlignes med ekulizumab for pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som fremdeles er anemiske etter minst tre måneders behandling med ekulizumab. Ekulizumab som benyttes som komparator er besluttet ikke innført til behandling i spesialisthelsetjenesten i Norge. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert den innsendte kostnad-per-QALY-analysen. Legemiddelkostnaden per pasient per år fra år 2, er beregnet til [REDAKTERT] LIS-AUP inkl mva. Behandlingen er livslang. Med tilbudt pris for pegcetacoplan er det svært lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Aspaveli besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022, kan ny pris tre i kraft 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av pegcetacoplan (Aspaveli) i andre land

Sverige: Utredning pågår¹

Danmark: (31.8.2022)²

Medisinrådet anbefaler ikke pegcetacoplan til voksne pasienter med den sjældne blodsygdom paroksysisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), som er anæmiske trods mindst 3 måneders behandling med en C5-hæmmer.

Sammenlignet med fortsatt C5-hæmmerbehandling reduserer pegcetacoplan anæmi og behovet for blodtransfusjoner, hvilket forbedrer patienternes livskvalitet. Samtidig er omkostningerne for behandlingen lavere end fortsatt C5-hæmmerbehandling.

Medisinrådet finder dog, at begge behandlinger er prissat urimeligt højt. Pegcetacoplan kan altså ikke anbefales til den nuværende pris.

Medisinrådet forventer, at der inden for en kort tidshorisont kommer flere lægemidler til PNH, som kan skabe priskonkurrence på området. Til den tid vil Medicinrådet udarbejde en behandlingsvejledning for PNH og i den forbindelse igen tage stilling til anvendelsen af pegcetacoplan.

¹

<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/produktinfo/aspavelipegacetacoplan.4.2859d99b17e6d9cce357279f.html>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/pegcetacoplan-aspaveli-benign-haematologi>

Skottland (SMC): (11.7.2022)³ pegcetacoplan (Aspaveli®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

England (NICE/NHS) (9.3.2022)⁴: Pegcetacoplan is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) in adults who have anaemia after at least 3 months of treatment with a C5 inhibitor. (.....) For adults with anaemia while having a C5 inhibitor, pegcetacoplan is more effective and costs less than ravulizumab and eculizumab. Therefore, it is recommended.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) er en svært alvorlig sykdom, med økt mortalitet og morbiditet, samt nedsatt livskvalitet for pasienten.

Pegcetacoplan hemmer komplementproteinet C3. Ved PNH kan nedbrytning av røde blodceller skje både inne i blodkar (intravaskulær hemolyse) og utenfor blodkar (ekstravaskulær hemolyse). C5-inhibitorer (eks ekulizumab) hindrer intravaskulær hemolyse, mens C3-inhibitoren pegcetacoplan kan hindre både intra- og ekstravaskulær hemolyse.

Godkjent indikasjonsordlyd for pegcetacoplan innebærer at pasienten er anemisk etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder. På bakgrunn av beslutninger for ID2019_061 (ekulizumab) og ID2019_012 (ravulizumab) er det imidlertid ingen C5-inhibitorer som er innført til rutinemessig bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge. Dette innebærer at pegcetacoplan med dagens indikasjonsordlyd ikke har en formell plassering i behandlingstilbudet for pasienter med PNH. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert den innsendte kostnad-per-QALY-analysen. Finansieringsansvaret for ekulizumab og ravulizumab ble overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten fra 01.02.2019. Vi er kjent med at noen pasienter med PHN får behandling med ekulizumab.

Effekt og sikkerhet av pegcetacoplan hos pasienter med PNH ble undersøkt i fase 3-studien PEGASUS. Resultatet for primærendepunktet viste en statistisk signifikant økning i hemoglobinnivå fra baseline til uke 16 for pegcetacoplan sammenlignet med fortsatt behandling med ekulizumab.

Legemiddelkostnaden per pasient per fra år 2 er beregnet til [REDACTED] LIS-AUP inkl mva. Behandlingen er livslang. Med tilbudt pris for pegcetacoplan er det svært lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Fagdirektørene anbefaler at pegcetacoplan (Aspaveli) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder.

Pegcetacoplan skal brukes etter C5-inhibitor. Det er per i dag ingen C5-inhibitor som er besluttet innført av Beslutningsforum til rutinemessig bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge. Pegcetacoplan har dermed ikke har en formell plassering i behandlingstilbudet for pasienter med PNH.

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegcetacoplan-aspaveli-full-smc2451/>

⁴ <https://medicinraadet.dk/media/5d5nq2tj/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-pegcetacoplan-til-pnh-vers-1-0-x.pdf>

Prisen på legemiddelet er svært høy og prioriteringskriteriene er ikke oppfylt det er med dagens pris.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2021_054](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 24.11.2022

Sak til beslutning: ID2021_054 Pegcetacoplan (Aspaveli) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_054 Pegcetacoplan (Aspaveli) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri.*

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 24.11.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_054 Pegcetakoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.03.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.04.2021 - 25.11.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	13.12.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26.04.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	25.10.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	17.11.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	389 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 389 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	26.10.2022 - Endelig rapport 17.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	04.11.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	09.11.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	24dager hvorav 6 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 9 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	24.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum	12.12.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 18. november 2022

ID2021_054: Pegcetakoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).

Bakgrunn

Vi viser til Forenklet metodevurdering av 17.11.2022. Pegcetacoplan (Aspaveli) er indisert til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder.

Det finnes to C5-inhibitorer med MT for behandling av PNH, ekulizumab (Soliris) og ravulizumab (Ultomiris). Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering for ekulizumab til behandling av PNH (ID2019_061). Beslutningsforum RHF besluttet den 26.09.2022 at ekulizumab ikke innføres. Tidligere er det i Interregionalt fagdirektørmøte besluttet at ravulizumab ikke innføres til behandling av PNH (ID2019_012). Følgelig er det ingen C5-inhibitorer som er innført til rutinemessig bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge.

Legemiddelverket skriver: *Dette innebærer at pegcetakoplan med dagens indikasjonssordlyd ikke har en formell plassering i behandlingstilbudet for pasienter med PNH.*

Som beskrevet i metodevurderingen av ID2019_061 og i Kap. 1.2.2 inngår ekulizumab i behandlingsretningslinjene til Norsk selskap for hematologi. Legemiddelverket er kjent med at noen pasienter med PNH har fått og fremdeles får behandling med ekulizumab.

Vi viser til Bestillerforum for nye metoder (13.12.2021), hvor det er oppgitt at «Ekulizumab er ikke metodevurdert og kostnaden er høy, og er derfor ikke et relevant sammenligningsalternativ.» (ID2021_127, forslag om revurdering av ID2019_012: Ravulizumab (Ultomiris) Behandling av PNH)



Pristilbud

SOBI har 9.11.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
498405	Aspaveli, Inf.væske, 1080 mg Hetteglass 1x20 ml	40 376,90 NOK	
504659	Aspaveli, Inf.væske, 1080 mg Hetteglass 8x20 ml	322 761,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 4 207 428,00 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1080 mg 2 ganger pr uke i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Aspaveli er om lag [redacted] LIS-AUP.

I de 4 første ukene skal Aspaveli administreres i tillegg til pasientens nåværende dose med C5-inhibitor, 4- ukers behandling med Soliris har en kostnad på om lag 323 015 NOK maks-AUP inkl mva (kilde metodevurderingen). Etter 4 uker skal pasienten seponere C5-inhibitor før monobehandling med pegcetakoplan fortsettes.

Kostnadseffektivitet

SOBI har levert en kostnad-per-QALY analyse hvor effekt, sikkerhet og kostnader ved pegcetakoplan sammenlignes med ekulizumab for pasienter med PNH som fremdeles er anemiske etter minst tre måneders behandling med ekulizumab.

Legemiddelverket skriver: (...) Dette innebærer at pegcetakoplan med dagens indikasjonsordlyd ikke har en formell plassering i behandlingstilbudet for pasienter med PNH. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert den innsendte kostnad-per-QALY-analysen.

(...) Med dagens pris for pegcetakoplan er det derfor også lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser.

I metodevurderingen av ekulizumab (Soliris) til PNH (ID2019_061) fremkommer det at den estimerte forekomsten av PNH er ca. 1 per 100 000 i Europa. I Sverige er det anslått å være om lag 30-40 pasienter med PNH. Dette tilsvarer om lag 15-20 pasienter i Norge hvis forekomsten av PNH er tilsvarende som i Sverige. I retningslinjer for PNH fra Norsk selskap for hematologi er det anslått ca. 5 nye tilfeller per år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Aspaveli besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022, kan ny pris tre i kraft 1.2.2023.

Informasjon om refusjon av pegcetakoplan (Aspaveli) i andre land

Sverige: Utredning pågår¹

1

<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/produktinfo/aspavelipegacetakoplan.4.2859d99b17e6d9cce357279f.html>



Danmark: (31.8.2022)²

Medicinrådet anbefaler ikke pegcetacoplan til voksne patienter med den sjældne blodsygdom paroksyskisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), som er anæmiske trods mindst 3 måneders behandling med en C5-hæmmer.

Sammenlignet med fortsat C5-hæmmerbehandling reducerer pegcetacoplan anæmi og behovet for blodtransfusioner, hvilket forbedrer patienternes livskvalitet. Samtidig er omkostningerne for behandlingen lavere end fortsat C5-hæmmerbehandling.

Medicinrådet finder dog, at begge behandlinger er prissat urimeligt højt. Pegcetacoplan kan altså ikke anbefales til den nuværende pris.

Medicinrådet forventer, at der inden for en kort tidshorisont kommer flere lægemidler til PNH, som kan skabe priskonkurrence på området. Til den tid vil Medicinrådet udarbejde en behandlingsvejledning for PNH og i den forbindelse igen tage stilling til anvendelsen af pegcetacoplan.

Skottland (SMC): (11.7.2022)³

pegcetacoplan (Aspaveli®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

England (NICE/NHS) (9.3.2022)⁴:

Pegcetacoplan is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) in adults who have anaemia after at least 3 months of treatment with a C5 inhibitor.

(.....)For adults with anaemia while having a C5 inhibitor, pegcetacoplan is more effective and costs less than ravulizumab and eculizumab. Therefore, it is recommended.

Oppsummering

Med pristilbudet fra SOBI er årskostnadene ved behandling med pegcetacoplan (Aspaveli) [REDACTED] LIS-AUP inkl mva. Dersom Aspaveli besluttet innført i Beslutningsforum 12.12.2022, kan ny pris tre i kraft 1.2.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

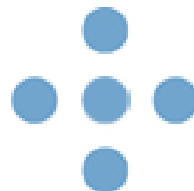
² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/pegcetacoplan-aspaveli-benign-haematologi>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegcetacoplan-aspaveli-full-smc2451/>

⁴ <https://medicinraadet.dk/media/5d5nq2tj/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-pegcetacoplan-til-pnh-vers-1-0-x.pdf>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	26.10.2022	Endelig rapport 17.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	4.11.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	9.11.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	24 dager hvorav 6 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 9 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 176 – 2022 ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling – Revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling – Revurdering.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Pemigatinib (Pemazyre) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

2. Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktorreseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling – Revurdering.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.12.2022

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

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

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pemigatinib (Pemazyre) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader av behandling med pemigatinib (Pemazyre) i henhold til bestilling *ID2020_059 Pemigatinib til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2*

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

(FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra Incyte Bioscience.

Incyte Biosciences har gjort pemigatinib (Pemazyre) tilgjengelig for andre indikasjoner enn den som er aktuelle i denne saken, gjennom IMPRESS-Norway fra mars 2022.

Det vises til følgende beslutning i sak 075-2022 i Beslutningsforum 20.06.2022¹ og sak 123-2022 i Beslutningsforum 26.09.2022²:

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

Sykehusinnkjøp har gjennomført nye prisforhandlinger og utarbeidet et prisnotat. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon siden forrige vurdering.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Gallegangskreft er en sjelden krefttype med høy mortalitet. Primær skleroserende kolangitt er viktigste risikofaktor, men levercirrhose, virale hepatitter (B+C), samt intrahepatisk steindannelse disponerer også trolig for sykdommen. Gallegangskreft deles vanligvis inn etter lokalisasjon, der 60 % forekommer sentralt i leverhilus (perihilært), 20 % i intrahepatiske galleganger (intrahepatisk) og 20 % i ekstrahepatiske galleganger (distalt). Fibroblastvekstfaktor-reseptor2-(FGFR2) rearrangering /fusjoner forekommer hos 10-16 % av pasientene og observeres nesten utelukkende hos de med intrahepatisk gallegangskreft. I totalpopulasjonen er median alder ved diagnose 72 år. Femårs overlevelse for resekterte pasienter varierer fra 20-45 % avhengig av seleksjon, stadium og type. Sannsynligvis er den < 10 % for hele gruppen. For FGFR2+ pasienter er insidensen imidlertid høyere blant yngre pasienter og blant kvinner, med median alder ved diagnose anslått til 55 år. Noen studier har rapportert en bedre prognose hos disse pasientene, sammenliknet med de uten genalterasjoner i FGFR2.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, da dette er en forenklet metodevurdering med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader.

Pasientgrunnlag i Norge

I Norge diagnostiseres mellom 50 og 100 nye tilfeller med gallegangskreft per år. Incyte Biosciences har estimert at 1-4 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med pemigatinib. Ifølge kliniker som Legemiddelverket har konsultert, forventes pasientantallet å ligge noe høyere, anslagsvis 3-7 pasienter per år. Anslagene er usikre grunnet få pasienter og lite tilgjengelige data for sykdommen.

Behandling med pemigatinib (Pemazyre)

Pemigatinib er et nytt legemiddel som fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen 29.03.2021. Preparatet fikk innvilget betinget MT som innebærer at bekreftende

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

² [Protokoll Beslutningsforum 26.09.2022](#)

data på effekt og sikkerhet må sendes inn i etterkant av godkjenningen. Data fra fase 3 studien FIGHT-302 (pemigatinib vs kombinasjonen av gemcitabin og cisplatin i førstelinje) forventes innen utgangen av 2026.

Indikasjon

Pemigatinib monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2) fusjon eller rearrangering med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Pemigatinib er en kinasehemmer av FGFR1, 2 og 3, som hemmer FGFR-fosforylering og -signalering og reduserer levedyktigheten av celler som uttrykker FGFR-genetiske endringer, inkludert punktmutasjoner, amplifikasjoner og fusjoner eller rearrangeringer. FGFR2-fusjoner/rearrangeringer er sterke onkogene drivere og er de vanligste FGFR-endringene som forekommer, nesten utelukkende, i 10–16 % av tilfellene av intrahepatisk kolangiokarsinom.

Dosering

Den anbefalte dosen er 13,5 mg pemigatinib tatt én gang daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dager med behandlingspause.

Bivirkninger

De vanligst forekommende bivirkningene er hyperfosfatemi, alopesi, diaré, negletoksisitet, tretthet, kvalme, dysgeusi, stomatitt, forstoppelse, munntørrehet, tørre øyne, artralgi, hypofosfatemi, tørr hud og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom. De vanligste alvorlige bivirkningene var hyponatremi og økt blodkreatinin. Alvorlige bivirkninger forbundet med øyesykdommer var netthinneløsning, ikke-arteriellisk optisk nevropati og retinal arterieokklusjon.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Pemazyre.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det finnes per i dag ikke et nasjonalt handlingsprogram fra Helsedirektoratet for gallegangskreft. Norske retningslinjer, publisert av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG), er sist oppdatert april 2021. For pasienter i god allmenntilstand og med tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon anbefales kombinasjonskjemoterapi ved lokalavansert sykdom, metastatisk sykdom eller inoperable lokale residiver.

I første linje anbefales gemcitabine-oxaliplatin (GemOx), gemcitabine-cisplatin (GemCis) eller gemcitabine-capecitabine (GemCap). FLOX regimet (5-fluorouracil(bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og oxaliplatin (dag 1)) har blitt benyttet i 1. linje i tillegg til overnevnte kombinasjoner. Median overlevelse ved palliativ kjemoterapi er ca. 1 år. De ulike regimene er ikke sammenlignet direkte med hverandre.

Avhengig av hvilket regime man har valgt i 1. linje, vil man hos behandlingsmotiverte pasienter i god funksjonsklasse og allmenntilstand kunne vurdere 2. linjes behandling i form av GemCap eller i utvalgte tilfeller FLIRI (fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat). GemOx eller GemCis kan også være aktuelt i 2.linje hvis ikke oxaliplatin eller cisplatin er gitt i 1.linje. Det foreligger imidlertid ikke dokumentert effekt med hensyn til forlenget overlevelse ved denne type kjemoterapibehandling utover 1. linjes behandling, slik at dette ikke kan anbefales på generelt grunnlag. Basert på resultatene av den nylig publiserte ABC-06 studien, kan det imidlertid tenkes at FOLFOX (5-fluorouracil (bolus + 2 døgns kontinuerlig infusjon), folinsyre og oxaliplatin) vil bli et etablert behandlingsalternativ i nær fremtid. ABC-06 studien var en randomisert, kontrollert fase 3 studie som sammenliknet FOLFOX mot aktiv symptomkontroll gitt i 2. linje til pasienter med lokalt avansert eller metastatisk biliært karsinom (inkludert gallegangskreft). Studien viste en overlevelsesgevinst (median) på ca.1 måned, med en overlevelses rate på 25.9% ved 12 måneder i FOLFOX gruppen vs. kontrollgruppen.

I klinisk praksis vil valg av behandling for den enkelte pasient avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsregime gitt i første linje, pasientens alder, allmenntilstand og komorbiditet. Legemiddelverket mener det ikke er entydig hvilket av de aktuelle aktive behandlingsalternativene som er mest benyttet i klinisk praksis. Tatt i betraktning pasientpopulasjonen i den pivotale kliniske studien (FIGHT-202), mener Legemiddelverket imidlertid at kombinasjonskjemoterapi utgjør det behandlingsalternativ som i hovedsak vil fortrenge dersom pemigatinib innføres. Per i dag utføres det ikke rutinemessig analyse av endringer i FGFR2. For å identifisere pasienter som kan ha nytte av pemigatinib, vil testing for endringer i FGFR2 måtte etableres i norske sykehus.

Komparator

Relevant komparator i denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med kjemoterapi.

Den aktuelle pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen har i dag flere aktuelle behandlingsmuligheter, se avsnittet over. Disse kombinasjonsregimene er sammensatt av ulike typer av kjemoterapier med noe ulik virkningsmekanisme. Behandlingsregimene brukt i gallegangskreft har ikke spesifikt fått markedsføringstillatelse for behandling av denne kreftformen. Dosering og behandlingsvarighet vil derfor være i henhold til kliniske behandlingsprotokoller som kan variere mellom ulike behandlingssentre.

Effektdokumentasjon

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelsen for pemigatinib var en åpen, ukontrollert, multisenter, fase 2 studie med formål å undersøke klinisk effekt og sikkerhet av pemigatinib hos pasienter med avansert/metastatisk eller inoperabel FGFR2+ gallegangskreft etter minst en tidligere linje med systemisk behandling (FIGHT-202).

Totalt 145 deltagere ble fordelt på tre kohorter basert på tumor FGF/FGFR status målt ved et sentralt laboratorium. Kohort A (n=108) inkluderte pasienter med FGFR2-fusjoner eller rearrangeringer og utgjorde den primære effektpopulasjonen. Studien hadde ingen formell, pre-spesifisert statistisk hypotesetesting, men hadde styrke til å vise et nedre 95 % konfidensintervall (CI) for ORR på >15%. Dette ble betraktet som terskelverdien for å definere studien som positiv.

Alle pasientene i studien hadde minst en tidligere linje med systemisk behandling, 27,1 % hadde to tidligere behandlingslinjer og 12,1 % hadde tre eller flere tidligere linjer. 96 % av pasientene hadde fått platinumbasert kjemoterapi. Totalt 35,5 % hadde gjennomgått kirurgi for gallegangskreften.

Primært endepunkt for studien var totaloverlevelse i pasientgruppen med FGFR2+ -sykdom. Sekundære utfallsmål var blant annet totaloverlevelse i alle pasientgruppene, responsvarighet, progresjonsfri overlevelse, sykdomskontrollrate, sikkerhet, tolerabilitet samt ulike mål på livskvalitet.

Legemiddelverkets vurdering

Pemigatinib gitt som monoterapi til pasienter fra 2. linje med FGFR2+ gallegangskreft ga en moderat andel respondere (ORR = 37 %), med forholdsvis god responsvarighet (median DOR = 8,08 måneder). Dette anses klinisk relevant i målpopulasjonen. Responsene antas oversettes i en effektgevinst også for progresjonsfri overlevelse (median 7 måneder) og total overlevelse (median 17,5 måneder). Oppfølgingstiden for disse tid-til-hendelse-endepunktene er imidlertid relativt kort, med en høy andel tidlig sensurering. Videre er det, grunnet det ukontrollerte studiedesignet, ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeliggjør tolkningen av disse endepunktene. Legemiddelverket anser derfor at behandlingsnyttens primært er dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet.

Pemigatinib er forbundet med en ikke-neglisjerbar sikkerhetsprofil, med en høy insidens av alvorlige bivirkninger. Primært ses metabolske, gastrointestinale eller hud/subkutane bivirkninger. Videre er det bekymringer knyttet til den manglende karakteriseringen av viktige bivirkninger som okulære hendelser og hyperfosfatemi. Nivået på bivirkninger ble av EMA vurdert som akseptabelt, men grunnet

begrenset eksponeringstid og størrelse på populasjonen vil det være behov for ytterligere sikkerhetsdata.

Det pågår en fase III-studie (FIGHT-302) som sammenlikner pemigatinib mot GemCis i første linje til pasienter med inoperabelt eller metastatisk kolangiokarsinom med FGFR2 fusjon/rearrangering (FGFR2+). Resultater fra denne studien ventes innen utgangen av 2026 og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i førstelinje.

Helseøkonomi

Nytt pristilbud

Etter nye prisforhandlinger har Incyte Biosciences 14.11.2022 tilbudt følgende priser for Pemazyre:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva	LIS-AUP inkl. mva
066041	14 tbl a 13,5 mg	103 000,30 NOK	
492808	14 tbl a 9 mg	103 000,30 NOK	
533157	14 tbl a 4,5 mg	103 000,30 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] og en årskostnad på om lag [REDACTED] med tilbudt pris. Årskostnaden til listepreis er om lag 1 799 000 kr. Kostnadene er beregnet med dosering 13,5 mg daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dagers behandlingspause, i henhold til SPC.

Ved vurderingen i september 2022 var månedskostnad og årskostnad beregnet til henholdsvis [REDACTED] og [REDACTED] med tilbudt pris.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet av behandling med Pemazyre er ikke vurdert. Basert på den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten på 247,4 dager observert i studien FIGHT-202, har Legemiddelverket beregnet at den gjennomsnittlige kostnaden for behandling med pemigatinib vil være ca 1 213 000 kr per pasient (maks-AUP inkl. mva). Sykehusinnkjøp har beregnet kostnad per pasient med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 247,4 dager og tilbudt pris, til ca [REDACTED] (LIS-AUP inkl. mva).

Budsjettkonsekvenser

Pris	Budsjettkonsekvenser (beregnet med gjennomsnittlig behandlingstid per pasient)
Maks AUP inkl. mva (3 pas -7 pas)	3 600 000 - 8 500 000 NOK
Avtalepris mottatt inkl. mva (3 pas-7 pas)	

Budsjettkonsekvensene er usikre og forenklete, basert på anslaget om 3-7 aktuelle pasienter per år. Det utføres per i dag ikke rutinemessig analyse av endringer i FGFR2, slik at det vil tilkomme utgifter til slik testing for hele populasjonen. Kostnadene av dagens kombinasjonsbehandling med kjemoterapi som vil bli fortrenget dersom pemigatinib innføres, er ikke tatt i betraktning ettersom dette er rimelig behandling og ikke vil utgjøre noen betydelig forskjell.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen aktuelle anbud for denne indikasjonen pr i dag. På sikt kan det bli aktuelt med anbudskonkurranse mot andre FGFR-hemmere under utvikling. Dersom legemiddelet innføres av Beslutningsforum 12.12.2022, kan det tas i bruk fra 01.02.2023 da prisen kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av pemigatinib (Pemazyre) i andre land

Danmark 23.02.2022: [Medisinrådet anbefaler pemigatinib](#) som mulig 2. linjebehandling til pasienter med intrahepatisk cholangiokarcinom i performancestatus 0-1 og en FGFR2-fusion eller andet rearrangement.

England (NICE) 22.07.2021: [Pemigatinib is recommended](#) within its conditional marketing authorisation for treating locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or rearrangement.

Skottland (SMC) 07.02.2022: [Pemigatinib is accepted](#) for use within NHS Scotland for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Gallegangskreft er en sjelden krefttype med høy mortalitet. FGFR2 fusjoner/rearrangering forekommer hos 10-16 % av pasientene og observeres nesten utelukkende hos de med intraheptisk gallegangskreft. Pasientantallet med FGFR2- rearrangering forventes å ligge omkring 3-7 per år.

Pemigatinib (Pemazyre) er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2) fusjon eller -rearrangering med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling. Preparatet fikk innvilget betinget markedsføringstillatelse i EMA som innebærer at bekreftende data på effekt og sikkerhet må sendes inn i etterkant av godkjenningen.

Pemigatinib gitt som monoterapi til pasienter fra 2. linje med FGFR2+ gallegangskreft ga en moderat andel respondere (ORR = 37%), med forholdsvis god responsvarighet (median DOR = 8,08 måneder). Dette anses klinisk relevant i målpopulasjonen. Oppfølgingstiden for disse endepunktene er imidlertid relativt kort, med en høy andel tidlig sensurering. Videre er det, grunnet det ukontrollerte studiedesignet, ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeliggjør tolkningen av disse endepunktene. Pemigatinib er forbundet med en ikke-neglisjerbar sikkerhetsprofil, med en høy insidens av alvorlige bivirkninger.

Med tilbudt pris er årskostnad på om lag [redacted] og kostnad per pasient med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 247,4 dager ca [redacted] (LIS-AUP inkl. mva).

Kostnadseffektivitet av behandling med pemigatinib (Pemazyre) er ikke vurdert. Det anslås at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pemigatinib ved andre eller senere linjes behandling av pasienter med FGFR2+ lokalt avansert eller metastatisk gallegangskreft vil være mellom [redacted] (LIS-AUP) i år fem. I tillegg vi det tilkomme utgifter til testing for endringer i FGFR2.

Fagdirektørene anbefaler at pemigatinib (Pemazyre) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport [ID2020_059_Pemigatinib_Pemazyre_voksne_med_lokalt_avansert_el_metastatisk_kolangiokarsinom_subgr- hurtig metodevurdering - kun offentlig versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

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

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.06.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21.09.2020 Oppdatert 31.05.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	20.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	30.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	03.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	45 dager hvorav 41 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	03.08.2022
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.09.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 17. november 2022

ID2020_059: Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvektsfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling -Ny vurdering

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 28.02.2022 der Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Pemazyre til behandling av kolangiokarsinom (gallegangskreft) i henhold til bestilling fra Bestillerforum og godkjent preparatomtale.

Kolangiokarsinom rammer mellom 50 og 100 pasienter i Norge hvert år, hvorav kun en liten andel har genendringer i FGFR2. Legemiddelverket har anslått at 3-7 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med pemigatinib i andrelinje eller senere. Kolangiokarsinom er en krefttype med høy mortalitet, og median alder ved diagnose er ca 55 år hos pasienter med genendringer i FGFR2. Legemiddelverket har ikke gjort kvantitative beregninger av alvorlighetsgrad da det kun er bestilt en forenklet metodevurdering.

Pemigatinib er en kinasehemmer som hemmer FGFR-fosforylering og -signalering og dermed reduserer levedyktigheten til celler med slike endringer. Medikamentet fikk innvilget betinget MT 29.03.2021, basert på den åpne fase 2 studien FIGHT-202. Dokumentasjonen fra FIGHT-202 viser en total responsrate på 37 % og en median responsvarighet på 8 måneder. Legemiddelverket anser dette klinisk relevant i målpopulasjonen. Behandlingsalternativet til Pemazyre i andrelinje vil være forskjellige kombinasjoner av kjemoterapi, avhengig av hvilken type kjemoterapi som ble brukt i førstelinje. Relativ effekt kan ikke beregnes på foreliggende data. Data fra fase 3 studien FIGHT-302 (pemigatinib vs kombinasjonen av gemcitabin og cisplatin i førstelinje) forventes innen utgangen av 2026.

Incyte Biosciences har gjort Pemazyre tilgjengelig for andre indikasjoner enn den aktuelle, gjennom IMPRESS-Norway fra mars 2022.



Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 20.06.2022 og 26.09.2022

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

Pristilbud

Etter nye prisforhandlinger har Incyte Biosciences 14.11.2022 tilbudt følgende priser for Pemazyre:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva	LIS-AUP inkl. mva
066041	14 tbl a 13,5 mg	103 000,30 NOK	
492808	14 tbl a 9 mg	103 000,30 NOK	
533157	14 tbl a 4,5 mg	103 000,30 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] og en årskostnad på om lag [REDACTED] med tilbudt pris. Årskostnaden til listepris er om lag 1 799 000 kr. Kostnadene er beregnet med dosering 13,5 mg daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dagers behandlingspause, i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet av behandling med Pemazyre er ikke vurdert. Basert på den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten på 247,4 dager observert i studien FIGHT-202, har Legemiddelverket beregnet at den gjennomsnittlige kostnaden for behandling med pemigatinib vil være ca 1 213 000 kr per pasient (maks-AUP inkl. mva). Sykehusinnkjøp har beregnet kostnad per pasient med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 247,4 dager og tilbudt pris, til ca [REDACTED] (LIS-AUP inkl. mva).

Budsjettkonsekvenser

Pris	Budsjettkonsekvenser (beregnet med gjennomsnittlig behandlingstid pr pas)
Maks AUP inkl. mva (3 pas-7 pas)	3 600 000 - 8 500 000 NOK
Avtalepris mottatt inkl. mva (3 pas-7 pas)	

Budsjettkonsekvensene er usikre og forenklete, basert på anslaget om 3-7 aktuelle pasienter pr år. Det utføres pr i dag ikke rutinemessig analyse av endringer i FGFR2, slik at det vil tilkomme utgifter



til slik testing for hele populasjonen. Kostnadene av dagens kombinasjonsbehandling med kjemoterapi som vil bli foretrekket dersom pemigatinib innføres, er ikke tatt i betraktning ettersom dette er rimelig behandling og ikke vil utgjøre noen betydelig forskjell.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen aktuelle anbud for denne indikasjonen pr i dag. På sikt kan det bli aktuelt med anbudskonkurranse mot andre FGFR-hemmere under utvikling. Dersom legemiddelet innføres av Beslutningsforum 12.12.2022, kan det tas i bruk fra 01.02.2023 da prisen kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av pemigatinib (Pemazyre) i andre land

Danmark 23.02.2022: [Medisinrådet anbefaler pemigatinib](#) som mulig 2. linjebehandling til pasienter med intrahepatisk cholangiocarcinom i performancestatus 0-1 og en FGFR2-fusion eller annet rearrangement.

England (NICE) 22.07.2021: [Pemigatinib is recommended](#) within its conditional marketing authorisation for treating locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or rearrangement.

Skottland (SMC) 07.02.2022: [Pemigatinib is accepted](#) for use within NHS Scotland for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.

Oppsummering

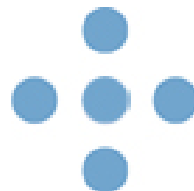
Det er gjort en forenklet metodevurdering av pemigatinib (Pemazyre). Med tilbudt pris er årskostnad på om lag [redacted] og kostnad per pasient med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 247,4 dager ca [redacted]. Dersom Pemazyre innføres i Beslutningsforum 12.12.2022, kan medikamentet tas i bruk fra 01.02.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver



Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	NA	Sist beslutning i Beslutningsforum: 26.09.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.09.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.11.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	53 dager hvorav 50 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 177 – 2022 ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi - Revurdering

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

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

Formål

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

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

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

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

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

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 02.12.2022

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

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

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

Anbefaling fra fagdirektørene

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

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023.

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

Bakgrunn

Det vises til Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) sin metodevurdering ID2020_050 Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi, og Beslutningsforums beslutning i sak 133-2022, den 18.10.2022:

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

1. *Niraparib (Zejula) innføres ikke som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.*
2. *Prisen er for høy sett opp mot den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen.*
3. *Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.*

Sykehusinnkjøp har gjennomført nye prisforhandlinger med leverandør og har mottatt et nytt pristilbud som gir grunn til å vurdere saken på nytt. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon siden vurderingen i sak 133-2022.

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

Fra metodevurderingen [ID2020_050](#) og sak 133-2022

Om sykdommen

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

Epiteliale svulster deles inn i tre hovedtyper:

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

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

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

Alvorlighet og prognosetap

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

Pasientgrunnlag i Norge

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

¹ BRCA1/2

² FIGO = The International Federation of Gynecology and Obstetrics

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

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

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

I denne saken vurderes undergruppen BRCA-negative pasienter.

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

Virkningsmekanisme

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

Dosering

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

Bivirkninger

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

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

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Helsedirektoratet har utarbeidet [et nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for behandling av eggstokkreft, egglederkreft og bukhinnekreft, oppdatert i juni 2021. Ved avansert BRCA negativ ovarialkreft FIGO stadium II – IV er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av platinabasert kjemoterapi. Hos pasienter med høygradig kreft eller høy risiko for tilbakefall gis også bevacizumab som tillegg til kjemoterapi etterfulgt av bevacizumab vedlikeholdsbehandling.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen er PRIMA-studien som var en dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 studie av niraparib monoterapi sammenliknet med "vent-og-se" rutineoppfølging som vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, etter respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi. PRIMA-studien inkluderte pasienter uavhengig av BRCA status, men kun pasienter med BRCA-negativ sykdom vurderes i denne metodevurderingen. Metodevurderingen baserer seg på en post-hoc-analyse av BRCA-negative pasienter fra PRIMA-studien. Komparator «vent-og-se» oppfattes av klinikere Legemiddelverket har konsultert, som relevant for pasienter med lav residivrisiko, mens pasienter med høy residivrisiko i norsk praksis vil få behandling med bevacizumab. Flertallet av pasientene i PRIMA-studien hadde høy residivrisiko, og effekten av niraparib er derfor trolig noe overestimert i forhold til norsk klinisk praksis på grunn av suboptimal behandling i studiens kontrollarm.

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

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

Helseøkonomi i sak 133-2022

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

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

Legemiddelverket sin vurdering av usikkerhet i sak 133-2022

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

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

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

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

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

Nytt pristilbud

GlaxoSmithKline har etter ny prisforhandling tilbudt følgende priser 14.11.2022:

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

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

Ved forrige vurdering var månedskostnaden beregnet til [redacted] (LIS-AUP) og årskostnaden til [redacted] (LIS-AUP) og til [redacted] (LIS-AUP) ved behov for startdose på 300 mg.

Kostnadseffektivitet

Tabellen under viser beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av maksimal AUP, tilbudt pris per 21.09.2022 og tilbudt pris per 14.11.2022.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maksimal AUP uten mva	1 500 000 NOK/QALY
Avtalepris 21.09.2022 uten mva	[redacted]
Avtalepris 14.11.2022 uten mva	[redacted]

Beregnet IKER på [redacted]

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser med tilbudt pris per 14.11.2022. Budsjettkonsekvensene ved vurderingen i sak 133-2022 var med maksimal AUP beregnet til 62,4 millioner NOK og til [redacted] med tilbudt pris av 21.09.2022. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Det bemerkes at det ikke er trukket fra besparelser som vil oppstå på grunn av lavere forbruk av niraparib i andrelinje dersom niraparib blir tilgjengelig i førstelinje.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen faglig likeverdige legemidler til denne indikasjonen per i dag. Niraparib er rangert mot olaparib til flere andre indikasjoner. Dersom niraparib innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 12.12.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av niraparib (Zejula) i andre land

Sverige: Subventioneras.³ Beslutning publisert 21.06.2021.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke niraparib til pasienter med kræft i æggestokkene, som ikke har BRCA-mutation og er HRD-negative.⁴ Beslutning publisert 23.06.2021.

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

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

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

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

Vurdering fra fagdirektørene

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

Dette er en revurdering av beslutning i sak 133-2022. Revurderingen er basert på et nytt pristilbud. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon.

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

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

Med det reviderte pristilbudet per 14.11.2022, er merkostnaden til behandling med niraparib som førstelinje vedlikeholdsbehandling beregnet til [REDACTED] for hva som vanligvis regnes som kostnadseffektiv behandling, hensyntatt alvorligheten av sykdommen. Usikkerheten som Legemiddelverket beskriver knyttet til estimatet for helsenytteer da ikke hensyntatt. Budsjettkonsekvensene er ikke beregnet i denne saken, men ble i sak 133-2022 beregnet til [REDACTED]. Reduserte kostnader til behandling med PARP-hemmer i andre linje er da ikke hensyntatt.

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

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.02.2023.

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

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

⁶ [1 Recommendations | Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy | Guidance | NICE](#)

Vedlegg og lenker:

1. Logg revurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport [ID2020_050](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

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

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	22.06.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.06.2020
Beslutning i Beslutningsforum første gang	18.10.2022
Negativ beslutning i Beslutningsforum	18.10.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.10.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	14.11.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.11.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	30 dager hvorav 28 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.
Prisnotat oversendt de regionale helseforetakene til beslutning	17.11.2022
Beslutning i Beslutningsforum andre gang	12.12.2022

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 16. november 2022

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

Bakgrunn

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

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

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

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 18.10.2022:

1. Niraparib (Zejula) innføres ikke som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i



ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

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

Pristilbud

GlaxoSmithKline har etter ny prisforhandling tilbudt følgende priser 14.11.2022:

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

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

Kostnadseffektivitet

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

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva	1 500 000 NOK/QALY
Avtalepris 14.11.2022 uten mva	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser med siste tilbudte pris.

Budsjettkonsekvensene beregnet med listepreis (maks AUP inkl mva) er 62,4 millioner NOK. Det bemerkes at det ikke er trukket fra besparelser som vil oppstå pga lavere forbruk av niraparib i andrelinje dersom niraparib blir tilgjengelig i førstelinje.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen faglig likeverdige legemidler til denne indikasjonen pr i dag, men niraparib er rangert mot olaparib til flere andre indikasjoner i onkologianbudet 2207. Dersom niraparib innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 12.12.2022, kan medikamentet tas i bruk fra 01.02.2023.

Informasjon om refusjon av niraparib (Zejula) i andre land

Sverige: Subventioneras.¹ Beslutning publisert 21.06.2021.

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke niraparib til pasienter med kræft i æggestokkene, som ikke har BRCA-mutation og er HRD-negative.² Beslutning publisert 23.06.2021.



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

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

Oppsummering



Dersom Zejula

innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten for aktuell indikasjon i Beslutningsforums møte 12.12.2022, kan medikamentet tas i bruk fra 01.02.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulmoen
Medisinsk rådgiver

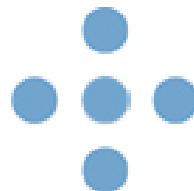
Prosess		
Negativ beslutning i Beslutningsforum for Nye Metoder	18.10.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.10.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.11.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.11.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	30 dager hvorav 28 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.	

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

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

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

⁴ [1 Recommendations | Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy | Guidance | NICE](https://www.nice.org.uk/guidance/TA784)



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

**Sak 178 – 2022 Konseptgodkjenning – alternativ prisavtale
Nusinersen (Spinraza) og risdiplam (Evrysdi) til
behandling av voksne med type 2 og 3 og barn med
type 3B spinal muskelatrofi**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak fra Sykehusinnkjøp HF angående *Konseptgodkjenning – alternativ prisavtale Nusinersen (Spinraza) og risdiplam (Evrysdi) til behandling av voksne med type 2 og 3 og barn med type 3B spinal muskelatrofi*

Sykehusinnkjøp HF har gitt følgende oppsummering/tilråding:

I henhold til rammeverket for prisavtaler skal et avtaleforslag som innebærer registrering av behandling, forelegges for Beslutningsforum før det bringes videre inn i forhandlinger. Det er flere forhold som det må arbeides videre med etter en eventuell konseptgodkjenning. En helt sentral faktor i avtalen er at leverandørene tilbyr en kostnadseffektiv pris. Videre må det være enighet om hvordan den fremtidige prisen skal påvirkes. Det er utfordringer knyttet til utlevering av nødvendige data.

Forslag til konklusjon:

- Beslutningsforum gir sin tilslutning til at Sykehusinnkjøp forhandler om en alternativ prisavtale for nusinersen og risdiplam, jf. rammeverk for alternative prisavtaler.
- Beslutningsforum forutsetter at leverandørene tilbyr en pris som innebærer at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.
- Beslutningsforum ber Sykehusinnkjøp primært inngå avtaler som omfatter både den finansielle og den resultatbaserte delen. Dersom det kun er mulig å få på plass den finansielle delen, skal dette gjenspeiles i en ytterligere redusert inngangspris.
- Før avtaleinngåelse skal det være enighet om hvordan fremtidig pris skal påvirkes.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:
Oppsummering/tilråding fra Sykehusinnkjøp HF tas til følge.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *Konseptgodkjenning – alternativ prisavtale*
Nusinersen (Spinraza) og risdiplam (Evrysdi) til behandling av voksne med type 2 og 3 og
barn med type 3B spinal muskelatrofi.

Konseptgodkjenning – alternativ prisavtale Nusinersen (Spinraza) og risdiplam (Evrysdi) til behandling av voksne med type 2 og 3 og barn med type 3B spinal muskelatrofi

Til: Beslutningsforum via fagdirektørssekretariatet v/Gunn Fredriksen

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 02.12.2022

1. Innledning

Formålet med notatet er å få konseptgodkjenning fra Beslutningsforum for å legge en alternativ avtale til grunn i forhandlinger om prisavtale for nusinersen (Spinraza) og risdiplam (Evrysdi) til spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne og barn med SMA type 3B, jf. rammeverk for prisavtaler av 22. Juni 2020. I tråd med rammeverket er saken behandlet i interregionalt fagdirektørmøte 18. august 2022. Interregionalt fagdirektørmøte ga sin tilslutning til Sykehusinnkjøp sitt forslag til alternativ prisavtale for ID2020_104 og ID2020_031. Sykehusinnkjøp er ikke kjent med at det er kommet andre behandlinger til denne pasientgruppen på markedet de neste årene.

Sykehusinnkjøp mener det kan være grunnlag for en alternativ prisavtale i disse to sakene. Fordi utgangsprisen for legemidlene er svært høy sett i forhold til den relative effekten av legemidlene, har Sykehusinnkjøp ønsket et tydelig prissignal fra de aktuelle leverandørene Biogen og Roche, før saken om konseptgodkjenning ble fremmet for Beslutningsforum. En vesentlig lavere pris enn dagens rabatterte pris for nusinersen og risdiplam vil være nødvendig for å kunne oppfylle prioriteringskriteriene for voksne pasienter.

2. Bakgrunn

To legemidler nusinersen (Spinraza) og risdiplam (Evrysdi) er aktuelle sykdomsmodifiserende behandlingsalternativer for voksne pasienter med SMA type 2 og 3, samt barn med SMA type 3B. Sykehusinnkjøp mener det vil være naturlig å se disse sakene sammen gitt markedssituasjonen for legemidlene og at legemidlene trolig har liknende effekt, ref. Legemiddelverkets metodevurdering av risdiplam til barn¹.

I april 2022 ferdigstilte Legemiddelverket metodevurderingsrapporten for risdiplam til behandling av voksne pasienter med SMA, samt barn med SMA type 3B, (ID2020_104). Legemiddelverket

¹ ID2021_0088 metodevurdering av risdiplam til barn: *Basert på farmakokinetiske data vurderer Legemiddelverket at relativ effekt av risdiplam sammenlignet med nusinersen trolig er lik på tvers av fenotype SMA, alder og vekt, men det er ingen direkte sammenlignende studier av legemidlene som kan understøtte dette.*



konkluderte med at det er særdeles høy usikkerhet knyttet til resultatene av den helseøkonomiske analysen fordi effektdataene som benyttes i modellen er lite egnet til å si noe om effekten av risdiplam hos voksne pasienter med SMA. Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektiviteten til:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelpris er basert på apotekenes maksimale utsalgspris uten merverdiavgift. Per pasient Diskonterte tall.

	Risdiplam	BSC	Differanse
Totale kostnader NOK)	85 882 877	38 570 659	47 312 218
Totale QALYs	12,05	8,19	3,9
Totale leveår	21,10	19,98	1,1
Merkostnad per vunnet QALY	12 246 086		
Merkostnad per vunnet leveår	42 088 437		

Basert på Legemiddelverkets analyse vil det være nødvendig med en rabatt [REDACTED] fra maks AIP for risdiplam dersom det skal anses som kostnadseffektiv behandling gitt sykdommens alvorlighet. Dagens rabatt for risdiplam (beslutningspris for behandling av barn) tilsvarer [REDACTED]

[REDACTED] Legemiddelverket estimerer med usikkerhet at 75 voksne pasienter vil kunne være aktuell for sykdomsmodifiserende behandling. Det er svært få pasienter med SMA type 3B.

I juni 2022 hadde Sykehusinnkjøp første møte med de to leverandørene Biogen og Roche, hvor en alternativ prisavtale ble presentert for leverandørene. Videre ønsket Sykehusinnkjøp innspill til både avtalen og en prisindikasjon fra leverandørene. Sykehusinnkjøp har i tillegg hatt kontakt med det kliniske miljøet og faggruppen for SMA.

3. Problemstillinger

3.1 Kostnadseffektivitet

Det er flere utfordringer knyttet til resultatene fra de kliniske studiene gjort på nusinersen og risdiplam for voksne pasienter med SMA, samt barn med type 3B. For nusinersen finnes det kun real world data (RWD) for voksne hentet fra register i Tyskland med kort oppfølgingstid og ingen kontrollarm. For risdiplam finnes det foreløpig en studie hvor voksne behandlingsnaive SMA pasienter ble inkludert (SUNFISH), men subgruppen 18-25 år er liten (n=22) og inkluderte kun ikke-ambulatoriske pasienter. Svært få barn med type 3B ble inkludert i studien SUNFISH. Studien har 3-års data, men ingen kontrollarm etter første året.

Sykehusinnkjøp sin vurdering er at det er konkrete forhold ved behandling med nusinersen og risdiplam som tilsier at det kan være hensiktsmessig med en alternativ prisavtale. Det er kort oppfølgingstid i studiene sett i forhold til antagelse om vedvarende stabiliserende effekt i all fremtid i metodevurderingen for risdiplam. Dette taler for å knytte en resultatbasert komponent til avtalen for å redusere usikkerhet knyttet til langtidseffekt, gitt at prisnivået vurderes som kostnadseffektivt.

3.2 Alternativ prismodell

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et forslag til en alternativ prismodell. Modellen er basert på innspill fra leverandørene og det kliniske miljøet. Modellen består av to komponenter.



Den *finansielle* delen av avtalen innebærer en volumbasert pris [REDACTED]

Den *resultatbaserte* delen av avtalen vil innebære å ta i bruk helsedata for å evaluere fremtidig pris. Konseptforslaget innebærer at prisen etter 5 år [REDACTED]

[REDACTED] Den resultatbaserte delen av prismodellen inkluderer måling av motoriske funksjoner og pustefunksjon for voksne. [REDACTED]

Bruk av helsedata

I forbindelse med utarbeidelse av den resultatbaserte delen av avtalen har Sykehusinnkjøp erfart utfordringer knyttet til personvern, IKT sikkerhet og GDPR ved utlevering av helseopplysninger. Det er behov for å gjøre nærmere vurdering av disse problemstillingene i etterkant av en ev. konseptgodkjenning. Vurderingene som gjøres ifm denne avtalen vil være viktig også for framtidige saker hvor det er ønskelig å ta i bruk helsedata og helseregistre ifm prisavtaler. Sykehusinnkjøp har også dialog med de andre nordiske landene om disse problemstillingene.

3.3 Foreløpige prissignaler

Nusinersen (Spinraza)

Biogen har gitt et prissignal som innebærer at prisen for voksne tilsvarer en rabatt på om lag [REDACTED]

[REDACTED] Det er foreløpig ikke enighet om forutsetninger eller beregninger som skal ligge til grunn for vurdering av [REDACTED]

Risdiplam (Evrysdi)

Roche har gitt et prissignal som innebærer at prisen for voksne tilsvarer en rabatt på om lag [REDACTED]

Det er foreløpig ikke enighet om forutsetninger og beregninger som skal ligge til grunn for vurdering av [REDACTED]

4. Annen relevant informasjon

Prisavtalen vil ikke sette begrensninger eller påvirke den kliniske vurderingen av pasienten, men fagmiljøet har signalisert at det vil være behov for å etablere start- og stoppkriterier for behandling



til voksne pasienter, slik det er gjort for barn. Sykehusinnkjøp er kjent med at det vurderes å starte en studie som måler sykdomsutvikling hos voksne SMA pasienter som får behandling med sykdomsmodifiserende legemidler. Den aktuelle studien legger til grunn at nusinersen og/ eller risdiplam er innført for bruk til voksne. Studien og prisavtalen er to uavhengige prosesser. Avtalen forutsetter ikke at studien er igangsatt da det vil kunne samles inn data uavhengig av studien.

Informasjon om refusjon av virkestoff (handelsnavn) i andre land

Sverige: Evrysdi og Spinraza er godkjent for bruk for barn opp til 18 år. Det er etablert kriterier for bruk. <https://janusinfo.se/download/18.6094712f17e9eaaed209f149/1643718466144/Evrysdi-Spinraza-och-Zolgensma-220201.pdf>

Danmark: Behandlingsveiledning til spinal muskelatrofi ble drøftet i Medicinrådet i oktober 2022 hvor det framgår følgende av referatet:

Medicinrådets hidtidige anbefalinger af lægemidlerne omfatter patienter op til seks år. Siden Medicinrådets seneste anbefalinger er der kommet flere studier af voksne og børn over seks år, der tyder på en stabilisering af sygdommen. Der er dog primært tale om studier uden kontrolgruppe og af meget lav kvalitet. Rådet vurderer, at evidensen for effekten fortsat er svag, særligt for de voksne. Rådet bad fagudvalget om at udarbejde mere klare kriterier for eventuel opstart af behandling af voksne patienter, før Rådet kan godkende behandlingsvejledningen.

<https://medicinraadet.dk/media/2ilhvfev/referat-72-r%C3%A5dsm%C3%B8de-i-medicinr%C3%A5det-26-oktober-2022.pdf>

Skottland (SMC): Spinraza er godkjent for «restricted use». Til pasienter med spinal muskelatrofi type 1, 2 og 3. For SMA type 2 og 3 kreves det innsamling av data som skal benyttes i en oppdatert kostnadseffekt analyse. Det er knyttet en alternativ prisavtale til beslutning.

<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>. Evrysdi er godkjent for pasienter med SMA type 1, 2 og 3, det er knyttet en alternativ prisavtale til beslutningen. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/risdiplam-evrysdi-full-smc2401/>.

England (NICE/NHS): Spinraza er godkjent til behandling av barn og voksne med spinal muskelatrofi. Det er knyttet en alternativ prisavtale til beslutningen og det er innført kriterier for bruk.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>. Evrysdi er godkjent til behandling av pasienter med SMA type 1, 2 og 3. Det er knyttet en alternativ prisavtale, hvor evidens skal samles inn fram til mars 2024 og en revurdering skal gjøres. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755>.

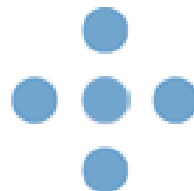
5. Oppsummering/tilråding

Ihht rammeverket for prisavtaler skal et avtaleforslag som innebærer registrering av behandling, forelegges for Beslutningsforum før det bringes videre inn i forhandlinger. Det er flere forhold som det må arbeides videre med etter en ev. konseptgodkjenning. En helt sentral faktor i avtalen er at leverandørene tilbyr en kostnadseffektiv pris. Videre må det være enighet om hvordan den fremtidige prisen skal påvirkes. Det er utfordringer knyttet til utlevering av nødvendige data.

Forslag til konklusjon:



- Beslutningsforum gir sin tilslutning til at Sykehusinnkjøp forhandler om en alternativ prisavtale for nusinsen og risdiplom, jf. rammeverk for alternative prisavtaler.
- Beslutningsforum forutsetter at leverandørene tilbyr en pris som innebærer at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.
- Beslutningsforum ber Sykehusinnkjøp primært inngå avtaler som omfatter både den finansielle og den resultatbaserte delen. Dersom det kun er mulig å få på plass den finansielle delen, skal dette gjenspeiles i en ytterligere redusert inngangspris.
- Før avtaleinngåelse skal det være enighet om hvordan fremtidig pris skal påvirkes.



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 179 – 2022 Publisering av offentlige sakspapirer fra møtene i Beslutningsforum for nye metoder på nettsidene nyemetoder.no

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak fra fagdirektørene angående *Publisering av offentlige sakspapirer fra møtene i Beslutningsforum for nye metoder på nettsidene nyemetoder.no*

Fagdirektørene har gitt følgende oppsummering/tilråding:

- Offentlige sakspapirer publiseres enten som en samle-PDF eller dokumentene publiseres enkeltvis under den enkelte metodeside og vil da inkludere:
 - o Metodevurdering fra Statens legemiddelverk
 - o Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF
 - o Beslutningsnotat fra fagdirektørene
- I beslutningsnotatet fra fagdirektørene presenteres ingen unntatt offentlighet opplysninger før overskriften «Helseøkonomi». I offentlig versjon vil det stå følgende «Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser»: *Leverandør xxxx har etter prisforhandlinger tilbudt en rabbertert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.*
- I tillegg kan all teksten i fagdirektørenes vurdering mellom den generelle, innledende teksten og anbefalingen fra fagdirektøren tas bort slik at det kun gjenstår tekst som kan offentliggjøres (gjelder både konfidensiell og offentlig versjon).
- Sykehusinnkjøp HF, Statens legemiddelverk og sekretariatet for nye metoder kvalitetssjekker at sakspapirene ikke inneholder konfidensiell informasjon før publisering.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:
Oppsummering/tilråding fra fagdirektørene tas til følge.

Oslo, 05.12. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *Notat til Beslutningsforum for nye metoder: Vedrørende publisering av offentlige sakspapirer fra møtene i Beslutningsforum for nye metoder på nettsidene nyemetoder.no.*

NYE METODER

Notat til Beslutningsforum for nye metoder: Vedrørende publisering av offentlige sakspapirer fra møtene i Beslutningsforum for nye metoder på nettsidene nyemetoder.no

Offentlige sakspapirer fra møtene i Beslutningsforum for nye metoder publiseres på nettsidene til Nye metoder (nyemetoder.no). Sekretariatet for nye metoder publiserer sakspapirene og det skjer som regel 2-4 dager etter at møtene er avholdt.

Hver sak til Beslutningsforum har to dokumenter hvor det er konfidensiell informasjon: prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF og beslutningsnotat fra de regionale fagdirektørene. Metodevurderingene (offentlig versjon) fra Statens legemiddelverk publiseres fortløpende når de er ferdigstilt og utkvittert av Bestillerforum. Her ventes det ikke på at møtet i Beslutningsforum skal være avholdt og metodevurderingene inngår ikke i samle PDF-en for offentlige sakspapirer.

Antall saker i Nye metoder øker for hvert år og gjør så saksdokumentene fra møtene i Beslutningsforum stadig øker i omfang. Det er et stort ansvar lagt på alle aktørene for å sikre at konfidensiell informasjon som priser etter prisforhandlinger (LIS-AUP) ikke blir publisert. Samtidig er åpenhet og transparens sentrale verdier i Nye metoder.

Nye metoder ser behov for å se på prosessen rundt publisering av dokumenter fra Beslutningsforum sine møter for å sikre at det ikke publiseres konfidensiell informasjon. På kort sikt foreslås det en justert prosedyre. På lengre sikt kan et bedre saksbehandlingssystem / Verktøystøtte gjøre det enklere å samhandle mellom aktørene. Da vil alle jobbe i et system og kan dermed redusere risiko for feil.

Dagens prosedyre ved publisering:

Offentlige sakspapirer publiseres som en samle-PDF som inneholder alle sakene til aktuelt møte og inkluderer følgende til hver sak:

- Saksfremlegg til Beslutningsforum
- Beslutningsnotat fra fagdirektørene
- Oversendelsesbrev fra sekretariatet for nye metoder med informasjon om når saken er sendt til beslutning
- Logg over tidsbruk
- Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF

Beslutningsnotatene fra fagdirektørene inneholder mye gjentakende informasjon fra prisnotatene. Denne informasjonen er i dag noe spredt ut i beslutningsnotatet.

NYE METODER

Forslag til justert prosedyre ved publisering:

- Offentlige sakspapirer publiseres enten som en samle-PDF eller dokumentene publiseres enkeltvis under den enkelte metodeside og vil da inkludere:
 - Metodevurdering fra Statens legemiddelverk
 - Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF
 - Beslutningsnotat fra fagdirektørene
- I beslutningsnotatet fra fagdirektørene presenteres ingen unntatt offentlighet opplysninger før overskriften «Helseøkonomi». I offentlig versjon vil det stå følgende «*Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser*»: *Leverandør xxxx har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.*
- I tillegg kan all teksten i fagdirektørenes vurdering mellom den generelle, innledende teksten og anbefalingen fra fagdirektøren tas bort slik at det kun gjenstår tekst som kan offentliggjøres (gjelder både konfidensiell og offentlig versjon).
- Sykehusinnkjøp HF, Statens legemiddelverk og sekretariatet for nye metoder kvalitetssjekker at sakspapirene ikke inneholder konfidensiell informasjon før publisering.



Møtedato: 12.12.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 180- 2022 Eventuelt

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nadlandskroken 11
Stavanger

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